

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001年3月15日 (15.03.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/17947 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07C 229/18, 227/14, C07D 223/16

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/06012

(22) 国際出願日: 2000年9月5日 (05.09.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願平11/252334 1999年9月6日 (06.09.1999) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 池本朋己 (IKE-MOTO, Tomomi) [JP/JP]; 〒665-0815 兵庫県宝塚市山本丸橋2丁目11番地の5 Hyogo (JP). 伊藤達也 (ITO, Tatsuya) [JP/JP]; 〒639-0264 奈良県香芝市今泉1214番地 旭ヶ丘区画整理地内117. 1-7 Nara (JP). 西口敦子 (NISHIGUCHI, Atsuko) [JP/JP]; 〒664-0883 兵庫県伊

丹市南鈴原3丁目151番地 Hyogo (JP). 富松公典 (TOMI-MATSU, Kiminori) [JP/JP]; 〒562-0034 大阪府箕面市西宿2丁目12番12-A1002号 Osaka (JP).

(74) 代理人: 弁理士 高橋秀一, 外 (TAKAHASHI, Shuichi et al.); 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, MZ, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.

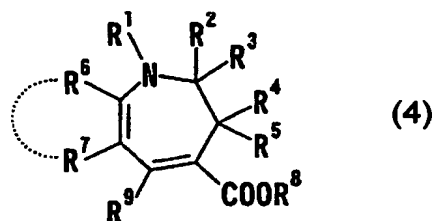
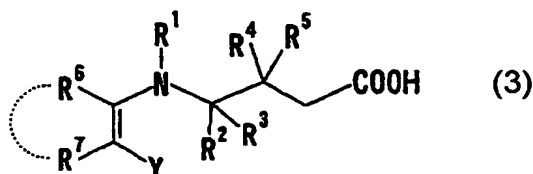
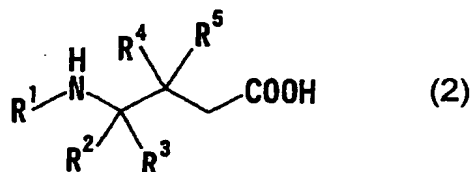
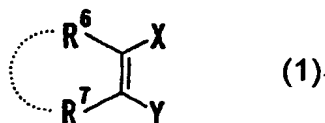
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

[続葉有]

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF 2,3-DIHYDROAZEPINE COMPOUNDS

(54) 発明の名称: 2,3-ジヒドロアゼピン化合物の製造法



(57) Abstract: A process for preparing 2,3-dihydroazepine compounds of general formula (1) or salts thereof inexpensively and simply, characterized by reacting a compound of general formula (2) or a salt thereof with a compound of general formula (3) or a salt thereof to form a compound of general formula (4) or a salt thereof and subjecting the obtained compound or salt to esterification and ring-closing reaction.

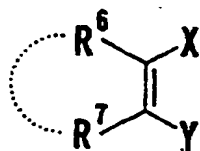
[続葉有]

WO 01/17947 A1

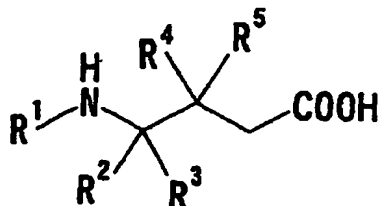
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

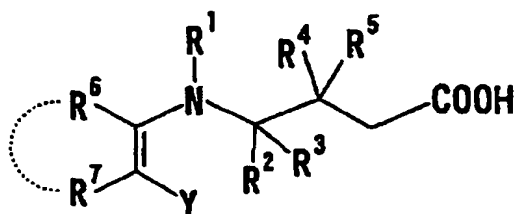
安価かつ簡便に 2, 3-ジヒドロアゼピン化合物を製造する方法として、式



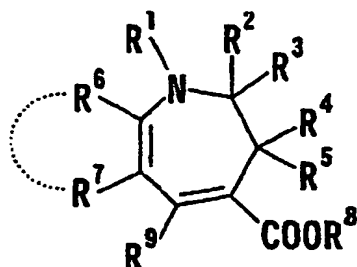
で表される化合物またはその塩と式



で表される化合物またはその塩とを反応させて、式



で表される化合物またはその塩を製造し、さらにエステル化反応および閉環反応に付すことを特徴とする、式



で表される化合物またはその塩の製造法を提供する。

明細書

2, 3-ジヒドロアゼピン化合物の製造法

5 技術分野

本発明は、CCR5拮抗作用を有する化合物の有用中間体である2, 3-ジヒドロベンゾアゼピン化合物の製造法に関する。

背景技術

- 10 従来、2, 3-ジヒドロベンゾアゼピン誘導体はアントラニル酸のジエステル誘導体をDieckmannタイプの環化反応により閉環させ、還元、脱水反応を行うことにより合成する方法が報告されていた(US. Pat. No. 4952573)。しかしながら、この方法は、工程数が長く、操作が複雑であった。

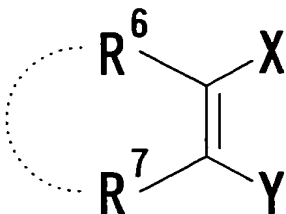
- 15 以上のような現状から、2, 3-ジヒドロベンゾアゼピン誘導体の簡便な製造法が望まれている。

発明の開示

- 本発明者らは種々検討した結果、4-(2-置換-N-置換アニリノ)酪酸を中間体として用い、2, 3-ジヒドロベンゾアゼピン誘導体を安価かつ簡便に製造する方法を見出した。これらの知見に基づき、さらに検討した結果、本発明を完成するに至った。

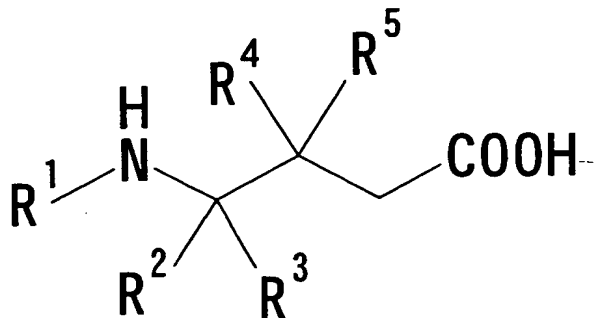
すなわち、本発明は、

(1) 式

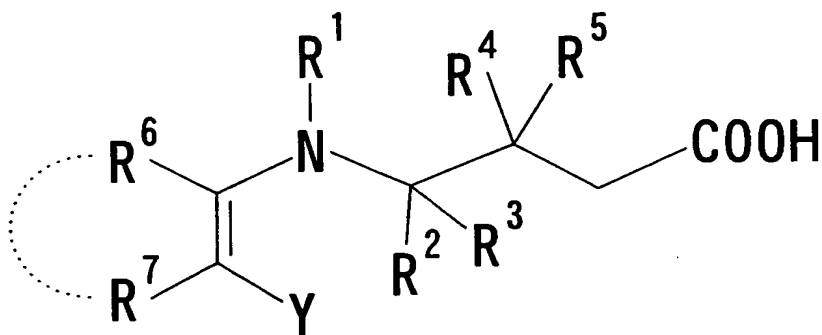


- 25 [式中、Xはハロゲン原子を示し、Yは電子吸引基を示し、R⁶およびR⁷はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよ

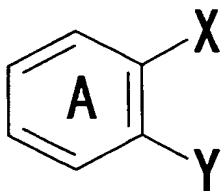
い水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 R^6 と R^7 は環を形成してもよい。]で表される化合物またはその塩と式



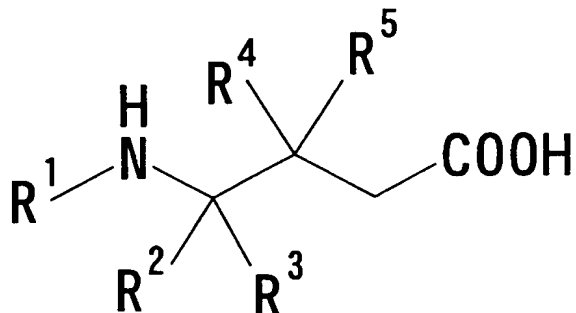
- 5 [式中、 R^1 は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基または置換スルホニル基を示し、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 R^1 と R^2 、 R^1 と R^4 、 R^2 と R^3 、 R^4 と R^5 または R^2 と R^4 は環を形成してもよい。]で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする、式



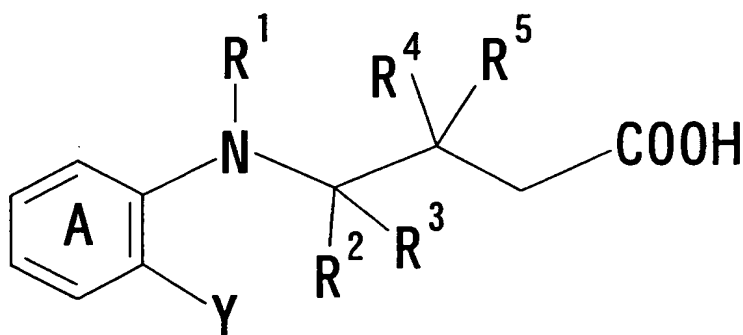
- [式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩の製造法；
- (2) Yが置換されていてもよいアシル基である前記(1)記載の製造法；
- 15 (3) R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 が水素原子である前記(1)記載の製造法；
- (4) R^1 が置換されていてもよい炭化水素基である前記(1)記載の製造法；
- (5) 式



〔式中、Xはハロゲン原子を示し、Yは電子吸引基を示し、環Aは置換されていてもよいベンゼン環を示す。〕で表される化合物またはその塩と式

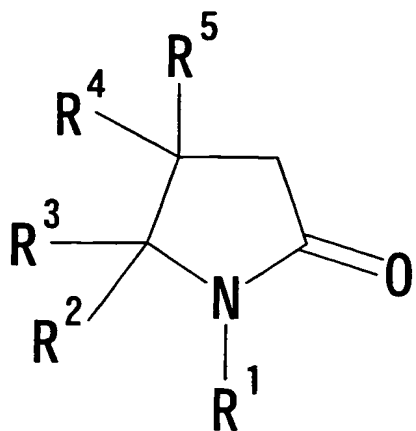


- 5 〔式中、R¹は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基または置換スルホニル基を示し、R²、R³、R⁴およびR⁵はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、R¹とR²、R¹とR⁴、R²とR³、R⁴とR⁵またはR²とR⁴は環を形成してもよい。〕で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする、式
- 10

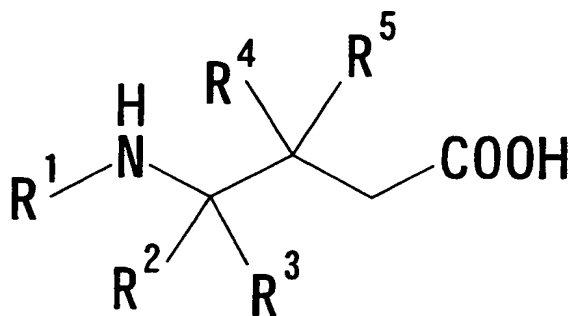


〔式中、各記号は前記と同意義〕で表される化合物またはその塩の製造法；

(6) 式

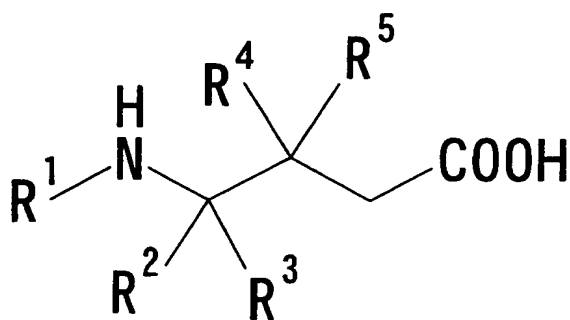


〔式中、各記号は前記（１）記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩を加水分解することにより得られる、式

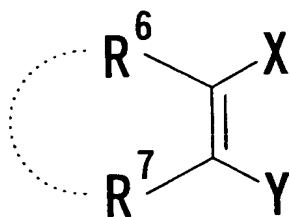


- 5 〔式中、各記号は前記（１）記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩を用いることを特徴とする前記（１）記載の製造法；

（７）式

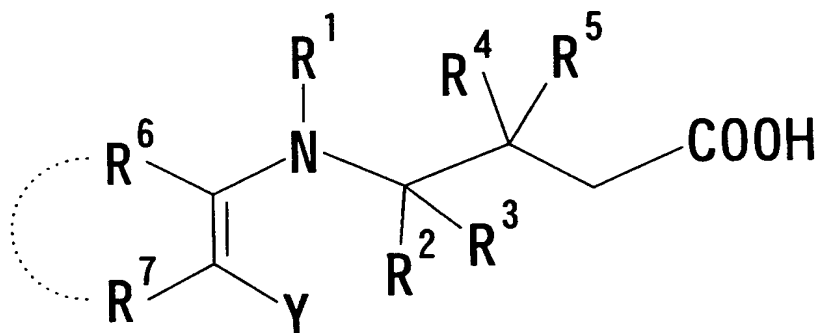


- 10 〔式中、各記号は前記（１）記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩を単離することなく、式



[式中、各記号は前記（１）記載と同意義を示す] で表される化合物またはその塩との反応に付すことを特徴とする前記（６）記載の製造法；

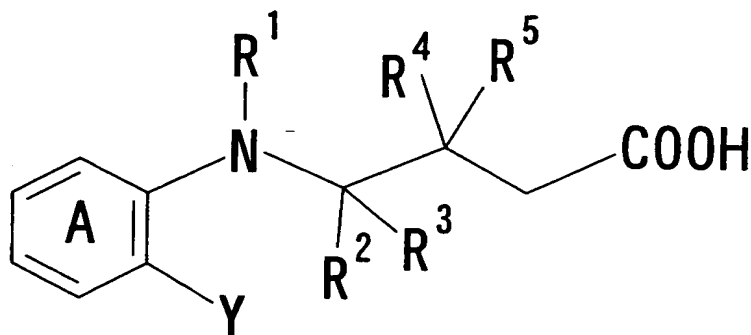
（８）式



5

[式中、Yは電子吸引基を示し、R¹は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基または置換スルホニル基を示し、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、R¹とR²、R¹とR⁴、R²とR³、R⁴とR⁵、R²とR⁴またはR⁶とR⁷は環を形成してもよい。] で表される化合物またはその塩；

- （９）Yが置換されていてもよいアシル基である前記（８）記載の化合物；
- （１０）R²、R³、R⁴およびR⁵が水素原子である前記（８）記載の化合物；
- （１１）R¹が置換されていてもよい炭化水素基である前記（８）記載の化合物；
- （１２）式



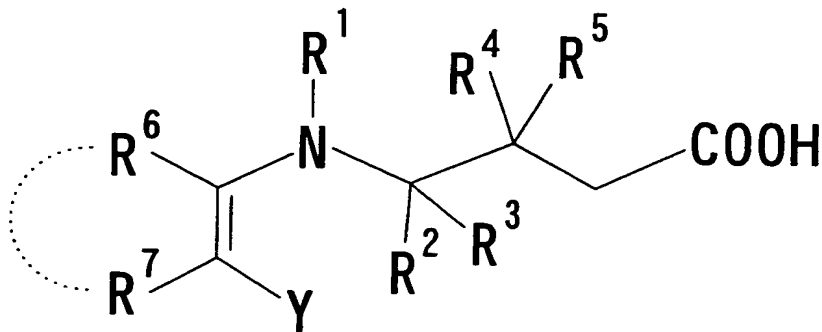
- 〔式中、Yは電子吸引基を示し、環Aは置換されていてもよいベンゼン環を示し、R¹は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基または置換スルホニル基を示し、R²、R³、R⁴およびR⁵はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、R¹とR²、R¹とR⁴、R²とR³、R⁴とR⁵またはR²とR⁴は環を形成してもよい。〕で表される化合物またはその塩；

(1 3) Yが置換されていてもよいアシル基である前記(1 2)記載の化合物；

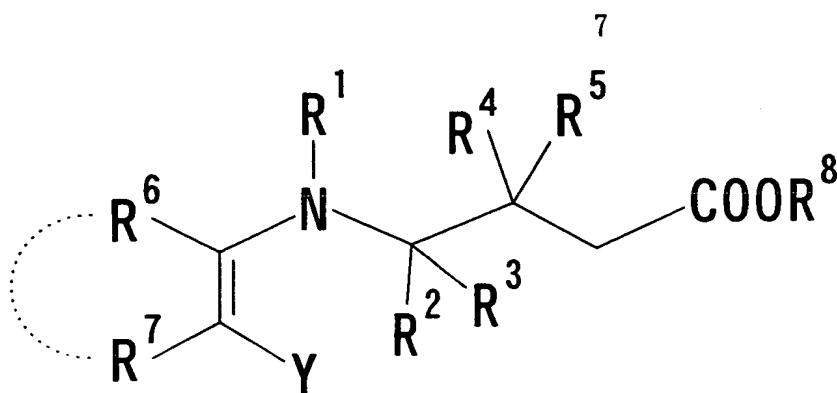
- 10 (1 4) R²、R³、R⁴およびR⁵が水素原子である前記(1 2)記載の化合物；

(1 5) R¹が置換されていてもよい炭化水素基である前記(1 2)記載の化合物；

(1 6) 前記(1)記載の製造法により得られる式



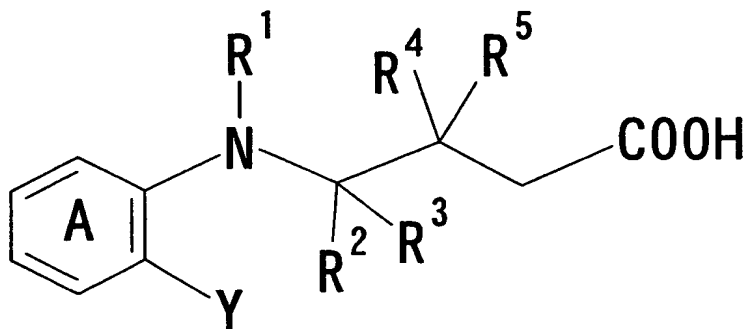
- 15 〔式中、各記号は前記(1)記載と同意義〕で表される化合物またはその塩をエステル化反応に付すことを特徴とする、式



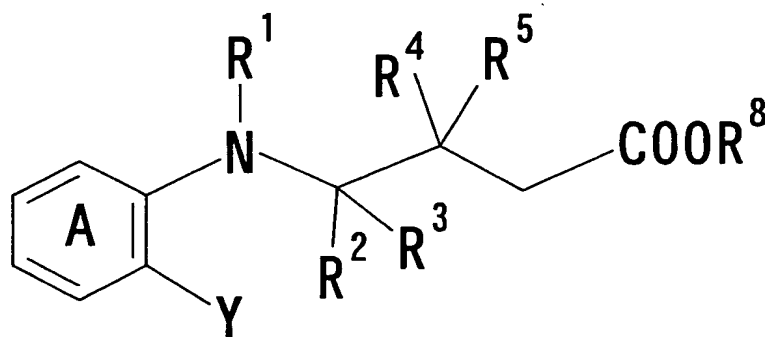
[式中、R⁸は置換されていてもよい炭化水素基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す] で表される化合物またはその塩の製造法；

- (17) Yが置換されていてもよいアシル基である前記(16)記載の製造法；
- (18) R²、R³、R⁴およびR⁵が水素原子である前記(16)記載の製造法；
- (19) R¹が置換されていてもよい炭化水素基である前記(16)記載の製造法；

(20) 前記(5)記載の製造法により得られる式

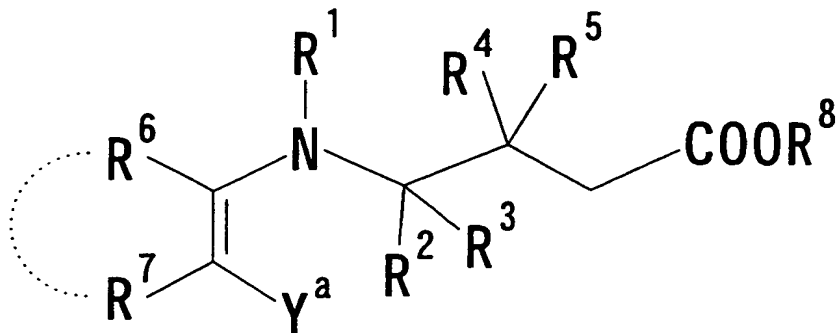


- 10 [式中、各記号は前記(5)記載と同意義] で表される化合物またはその塩をエステル化反応に付すことを特徴とする、式

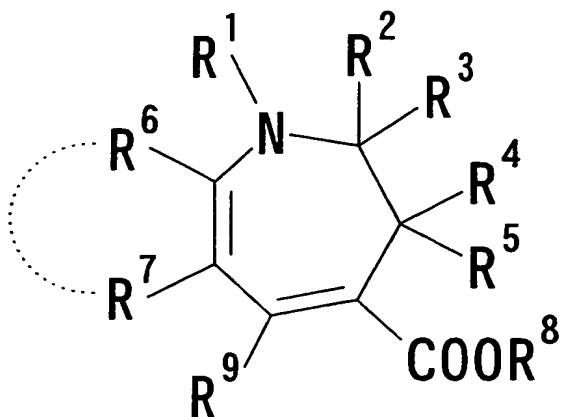


[式中、R⁸は置換されていてもよい炭化水素基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す] で表される化合物またはその塩の製造法；

(21) 前記(16)記載の製造法により得られる式

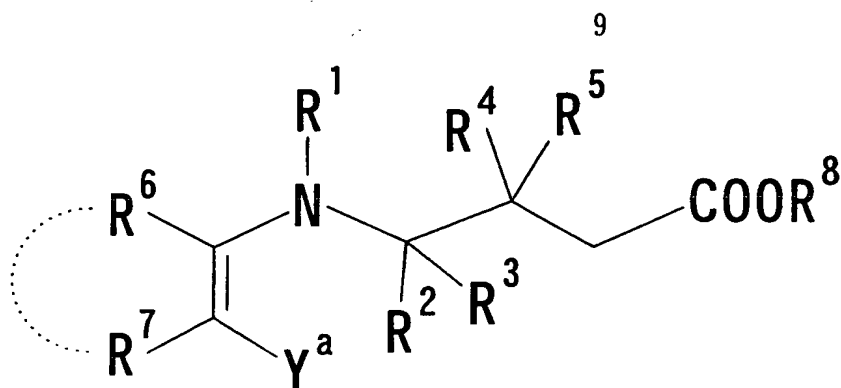


5 [式中、Y^aは式 -COR⁹ (式中、R⁹は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)で表される基を示し、その他の記号は前記(16)記載と同意義を示す]で表される化合物またはその塩を閉環反応に付すことを特徴とする、式



[式中、R⁹は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩の製造法；

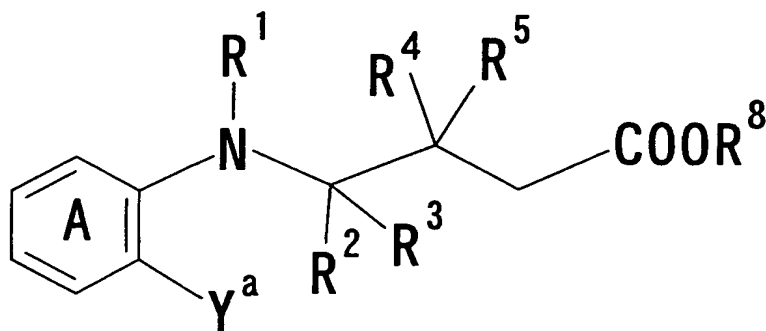
- (22) R⁹が水素原子である前記(21)記載の製造法；
- 10 (23) R²、R³、R⁴およびR⁵が水素原子である前記(21)記載の製造法；
- (24) R¹が置換されていてもよい炭化水素基である前記(21)記載の製造法；
- (25) 前記(16)記載の製造法により得られる式



〔式中、 Y^a は式 $-COR^9$ (式中、 R^9 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)で表される基を示し、その他の記号は前記(16)記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩を単離することなく閉環反応に付すことを

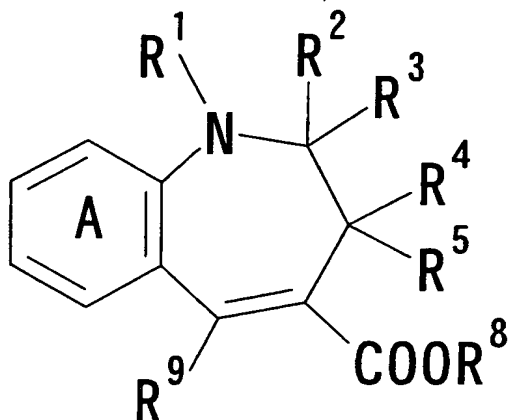
5 特徴とする前記(21)記載の製造法；

(26) 前記(20)記載の製造法により得られる式



〔式中、 Y^a は式 $-COR^9$ (式中、 R^9 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)で表される基を示し、その他の記号は前記(20)記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩を閉環反応に付すことを特徴とする、式

10



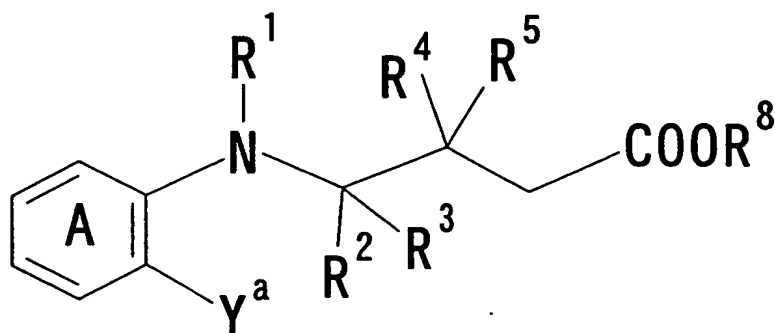
〔式中、 R^9 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩の製造法；

(27) R^9 が水素原子である前記(26)記載の製造法；

(28) R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 が水素原子である前記(26)記載の製造法；

(29) R^1 が置換されていてもよい炭化水素基である前記(26)記載の製造法；

5 (30) 前記(20)記載の製造法により得られる式



[式中、 Y^a は式 $-COR^9$ (式中、 R^9 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)で表される基を示し、その他の記号は前記(20)記載と同意義を示す]で表される化合物またはその塩を単離することなく閉環反応に付すことを
10 特徴とする前記(26)記載の製造法；などに関する。

本明細書中で用いられる「電子吸引基」としては、例えば、(i)エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(ii)式 $-(CO)R^{20}$ (式中、 R^{20} は水素または置換されていてもよい炭化水素基を示す)で表される基、
15 (iii)ニトリル基、(iv)ニトロ基、(v)式 $-(SO_m)R^{10}$ (式中、 m は1または2を示し、 R^{10} は置換されていてもよい炭化水素基を示す)で表される基、
(vi)式 $-PR^{11}R^{12}$ (式中、 R^{11} および R^{12} はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基を示す)で表される基、(vii)式 $-(PO)(OR^{13})(OR^{14})$
(式中、 R^{13} および R^{14} はそれぞれ水素または置換されていてもよい炭化水素
20 基を示す)で表される基、(viii)置換されていてもよいアリール基、(ix)置換されていてもよいアルケニル基、(x)ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(xi)ニトロソ基など、好ましくはエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、式 $-(CO)R^9$ で表される基、ニトリル基、ニトロ基、式 $-(SO_m)R^{10}$ で表される基、式 $-PR^{11}R^{12}$ で表される基、式

—(PO) (OR¹³) (OR¹⁴) で表される基、さらに好ましくはエステル化されたカルボキシル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニルなどのC₁₋₄アルキルでエステル化されたカルボキシル基）などが挙げられる。

- 5 前記(i)の「エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基」における「エステル化されたカルボキシル基」としては、式—(CO)OR¹⁵（式中、R¹⁵は水素または置換されていてもよい炭化水素基を示す）で表される基などが挙げられ、「アミド化されたカルボキシル基」としては、式—(CO)NR¹⁶R¹⁷（式中、R¹⁶およびR¹⁷はそれぞれ水素または置換されていてもよい炭化水素基を示し、R¹⁶およびR¹⁷は互いに結合して隣接する窒素原子とともに5～7員（好ましくは5～6員）の環状アミノ（例、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなど）を形成していてもよい）で表される基などが挙げられる。

- また、前記(vi)あるいは(vii)の式中、R¹¹およびR¹²あるいはR¹³およびR¹⁴は互いに結合して、例えば、低級（C₂₋₆）アルキレン（例、ジメチレン、トリメチレン、テトラメチレンなど）、低級（C₂₋₆）アルケニレン（例、—CH₂—CH=CH—、—CH₂—CH₂—CH=CH—、—CH₂—CH=CH—CH₂—など）、低級（C₄₋₆）アルカジエニレン（例、—CH=CH—CH=CH—など）など、好ましくは低級（C₁₋₆）アルキレン、さらに好ましくは低級（C₂₋₄）アルキレンを形成していてもよく、これらの2価の基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば水酸基、ハロゲン、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシなどが挙げられる。

- 前記(viii)の置換されていてもよいアリール基における「アリール基」としては、例えば、フェニル、ナフチルなどのC₆₋₁₄アリールなど、好ましくはC₆₋₁₀アリールなど、さらに好ましくはフェニルなどが挙げられる。該アリール基は、後述の「置換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様な置換基を1～3個有していてもよい。

前記(ix)の置換されていてもよいアルケニル基における「アルケニル基」としては、例えば、ビニル、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキ

セニルなど炭素数2～10のアルケニルなど、好ましくは低級(C_{2-6})アルケニルなど、さらに好ましくはビニルなどが挙げられる。該アルケニル基は、後述の「置換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様な置換基を1～3個有していてもよい。

5 本明細書中で用いられる「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、

(1) アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの C_{1-10} アルキル、好ましくは低級(C_{1-6})アルキルなどが挙げられる) ;

10 (2) シクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの C_{3-7} シクロアルキルなどが挙げられる) ;

(3) アルケニル (例えば、ビニル、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなどの炭素数2～10のアルケニル、好ましくは低級(C_{2-6})アルケニルなどが挙げられる) ;

15 (4) シクロアルケニル (例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3～7のシクロアルケニルなどが挙げられる) ;

(5) アルキニル (例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ペンチニル、3-ヘキシニルなどの炭素数2～10のアルキニル、好ましくは低級(C_{2-6})アルキニルなどが挙げられる) ;

20 (6) アリール (例えば、フェニル、ナフチルなどの C_{6-14} アリール、好ましくは C_{6-10} アリール、さらに好ましくはフェニルなどが挙げられる) ;

(7) アラルキル (例えば、フェニル- C_{1-4} アルキル (例、ベンジル、フェネチルなど) などが挙げられる) ; などが挙げられ、なかでも、アルキルが好ましく、メチル、エチルなどの C_{1-4} アルキルがさらに好ましく、とりわけ、メチルが好ましく用いられる。

25 (7) アラルキル (例えば、フェニル- C_{1-4} アルキル (例、ベンジル、フェネチルなど) などが挙げられる) ; などが挙げられ、なかでも、アルキルが好ましく、メチル、エチルなどの C_{1-4} アルキルがさらに好ましく、とりわけ、メチルが好ましく用いられる。

該炭化水素基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、

ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 C_{1-4} アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ C_{1-4} アルキルアミノ、ジ C_{1-4} アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基（例、カルボキシル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ C_{1-4} アルキルカルバモイル、ジ C_{1-4} アルキルカルバモイルなど）、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ホルミル、 C_{2-4} アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 C_{1-4} アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）、 C_{1-4} アルキルスルフィニル（例、メタンスルフィニル、エタンスルフィニルなど）等が挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

上記式中、 R^1 と R^2 、 R^1 と R^4 、 R^2 と R^3 、 R^4 と R^5 または R^2 と R^4 はそれぞれ互いに結合して、例えば、低級（ C_{2-6} ）アルキレン（例、ジメチレン、トリメチレン、テトラメチレンなど）、低級（ C_{2-6} ）アルケニレン（例、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ など）、低級（ C_{4-6} ）アルカジエニレン（例、 $-CH=CH-CH=CH-$ など）など、好ましくは低級（ C_{1-6} ）アルキレン、さらに好ましくは低級（ C_{2-4} ）アルキレンを形成することにより、隣接する炭素原子あるいは隣接する炭素原子および窒素原子と共に環を形成してもよい。また、これらの2価の基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば水酸基、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシなどが挙げられる。

上記式中、 X 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 で示される「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

上記式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 で示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、前記した「置換されていてもよい炭化水素基」で置換されて

いてもよいアミノ基などが挙げられ、置換基の数としては、0～2個の何れでもよく、置換基が2個存在する場合、2個の置換基が同一でも異なってもよい。また、2個の置換基は互いに結合して隣接する窒素原子とともに5～7員（好ましくは5～6員）の環状アミノ（例、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなど）を形成していてもよい。

上記式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 で示される「置換されていてもよい水酸基」としては、前記した「置換されていてもよい炭化水素基」で置換されていてもよい水酸基などが挙げられる。

10 上記式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 で示される「置換されていてもよいチオール基」としては、前記した「置換されていてもよい炭化水素基」で置換されていてもよいチオール基などが挙げられる。

15 上記式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環」としては、酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む5～7員の芳香族複素環、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環（脂肪族複素環）などが挙げられる。

20 ここで「芳香族複素環」としては、5～6員の芳香族単環式複素環（例えばフラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、フラゼン、1,2,3-チアジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等）などが挙げられ、「非芳香族複素環」としては、例えばピロリジン、テトラヒドロフラン、チオラン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、ピラン等の5～7員（好ましくは5～6員）の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族複素環（脂肪族複素環）など、あるいは前記した芳香族単環式複素環

の一部又は全部の二重結合が飽和した5～6員の非芳香族複素環などが挙げられ、該複素環としては、5～6員の芳香環が好ましく、さらにフラン、チオフェン、ピロール、ピリジン（好ましくは、6員環）などが好ましい。

該複素環が有していてもよい置換基としては、前述の「置換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様な置換基などが挙げられ、置換基の数としては、1ないし3個が挙げられる。

上記式中、Yとしては、置換されていてもよいアシル基が好ましく、なかでも式—(CO)R²⁰（式中、R²⁰は水素または置換されていてもよい炭化水素基を示す）で表される基が好ましく、R¹としては、置換されていてもよい炭化水素基が好ましく、R²、R³、R⁴およびR⁵としては、水素原子または置換されていてもよい炭化水素基が好ましく、水素原子がより好ましく、R⁹としては、水素原子が好ましく、R⁶およびR⁷としては、互いに結合して置換されていてもよいベンゼン環を形成していることが好ましい。

本明細書中で用いられる「置換されていてもよいベンゼン環」が有していてもよい置換基としては、前述の「置換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様な置換基；スペーサー（例えば、直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基など）を介して結合していてもよい、前述の「置換されていてもよいアリール基」（好ましくは、直接結合する、前述の「置換されていてもよいアリール基」）などが挙げられるが、なかでも、電子供与基であることが好ましい。置換基の数としては、1ないし4個が挙げられる。

ここで、「スペーサー」としては、例えば、—(CH₂)_a—[aは1～4の整数（好ましくは1～2の整数）を示す]、—(CH₂)_b—X'—[bは0～3の整数（好ましくは0～1の整数）を示し、X'は置換されていてもよいイミノ基（例、低級(C₁₋₆)低級アルキル、低級(C₃₋₇)シクロアルキル、ホルミル、低級(C₂₋₇)低級アルカノイル、低級(C₁₋₆)低級アルコキシカルボニルなどで置換されていてもよいイミノ基など)、カルボニル基、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子（例、—S(O)_n—（nは0～2の整数を示す）など）を示す]、—CH=CH—、—C≡C—、—CO—NH—、—SO₂—NH—など（好ましくは—(CH₂)_b—X'—、さらに好ましくは—CH₂—O—）

が挙げられる。これらの基が「置換されていてもよいベンゼン環」と結合するのは、左右何れの結合手であってもよいが、右側の結合手を介して「置換されていてもよいベンゼン環」と結合するのが好ましい。

また、 R^6 と R^7 が結合して形成する環としては、例えば、 C_{5-7} シクロアルケン（例、1-シクロペンテン、2-シクロペンテン、3-シクロペンテン、2-シクロヘキセン、3-シクロヘキセン等）、 C_{5-6} シクロアルカジエン（例、2,4-シクロペンタジエン、2,4-シクロヘキサジエン、2,5-シクロヘキサジエン等）などの5~7員（好ましくは5~6員）の不飽和の脂環式炭化水素；ベンゼンなどの6員の芳香族炭化水素；酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む5~7員の芳香族複素環、不飽和の非芳香族複素環（脂肪族複素環）等；などが挙げられる。

ここで「芳香族複素環」としては、5~6員の芳香族単環式複素環（例えばフラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,3-チアジアゾール、1,2,3-トリアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン等）などが挙げられ、「非芳香族複素環」としては、例えば前記した芳香族単環式複素環の一部の二重結合が飽和した5~6員の非芳香族複素環などが挙げられる。

R^6 と R^7 が結合して形成する環としては、5~6員の芳香環が好ましく、さらにベンゼン、フラン、チオフェン、ピロール、ピリジン（好ましくは、6員環）などが好ましく、とりわけベンゼンが好ましい。

R^6 と R^7 が結合して形成する環は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、前記した「置換されていてもよいベンゼン環」における「ベンゼン環」が有していてもよい置換基と同様な置換基が挙げられ、1~3個同一または異なった置換基が、置換可能ないずれの位置に置換していてもよい。

本明細書中で用いられる脱離基の例としては、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、式 $-O(SO_m)R$ 〔式中、 m は1または2を示し、 R は置換されていてもよい炭化水素基（好ましくは、ハロゲン化されていてもよ

いC₁₋₄アルキル、さらに好ましくは、トリフルオロメチル)を示す]で表される基などが挙げられ、なかでも、ハロゲン原子が好ましく、とりわけ、フッ素原子が好ましい。

- 上記式中、R^Iで示される「置換されていてもよいアシル基」としては、式—
5 (CO) R' (式中、R' は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) で表される基などが挙げられ、R' で示される「置換されていてもよい複素環基」としては、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷で示される「置換されていてもよい複素環基」と同様なものなどが挙げられる。

- 上記式中、R^Iで示される「置換スルホニル基」としては、式—(SO₂) R''
10 (式中、R'' は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) で表される基などが挙げられ、R'' で示される「置換されていてもよい複素環基」としては、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷で示される「置換されていてもよい複素環基」と同様なものなどが挙げられる。

- また、上記の如く例示した置換基の種類に応じ、当該置換基を有する化合物が
15 塩基性化合物となる場合は、常法に従い酸を使用して塩に変換することができる。かかる酸としては、反応に支障を来たさないものであれば、何れの酸であってもよく、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、硝酸、スルファミン酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、リンゴ酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ベンゼン
20 スルホン酸等の有機酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸などが挙げられる。また、得られる化合物が塩である場合は常法に従って遊離塩基へ変換してもよい。

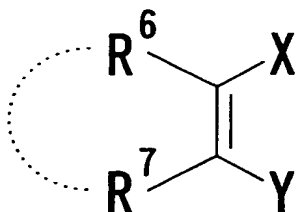
- 一方、上記の如く例示した置換基の種類に応じ、当該置換基を有する化合物が
酸性化合物となる場合は、常法に従い塩基を使用して塩に変換することができる。
25 かかる塩基との塩としては、反応に支障を来たさないものであれば、何れの塩基との塩であってもよく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、塩基性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げら

れる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例え

5 ばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。また、得られる化合物が塩である場合は常法に従って遊離酸へ変換してもよい。

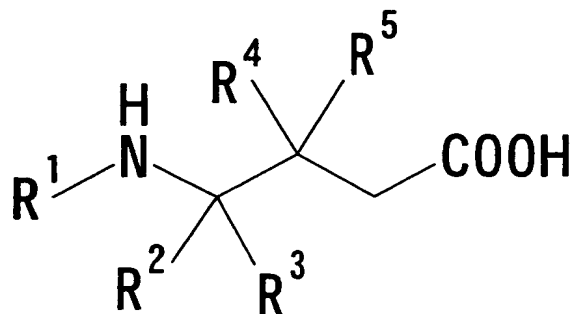
上記（１）記載の反応は、例えば以下に示す反応条件で行われる。

式



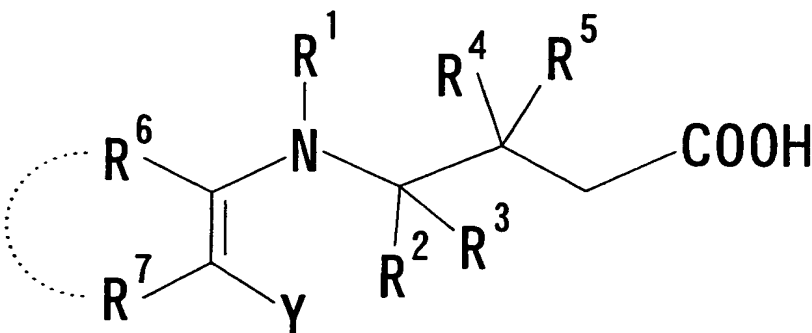
10

〔式中、各記号は前記と同意義〕で表される化合物またはその塩と式



〔式中、各記号は前記と同意義〕で表される化合物またはその塩とを反応させ、

式



15

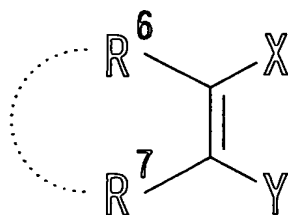
〔式中、各記号は前記と同意義〕で表される化合物またはその塩を製造する。



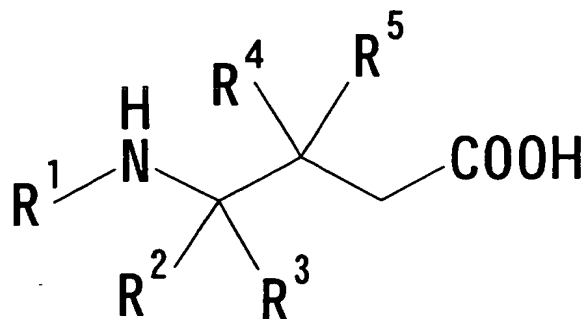
- 上記（１）記載の反応は、塩基の存在下に行うのが好ましく、かかる塩基としては、例えば金属水素化合物（例、水素化ナトリウム、水素化カリウム、などのアルカリ金属の水素化物など）、金属炭化水素（例、*n*-ブチルリチウム、などの C_{1-4} アルキルとアルカリ金属が直接結合している化学結合をもつ化合物など）、
- 5 アルコラート類（例、NaOMe、NaOEt、*t*-BuONa、*t*-BuOK、などの C_{1-4} アルコールの水酸基の水素がアルカリ金属で置換した化合物など）、アルカリ金属の水酸化物（例、NaOH、KOH、など）、塩基性炭酸塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩などのアルカリ金属塩またはカルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩との炭酸塩など）、塩基性炭酸水素塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩との炭酸水素塩など）、有機塩基（例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピコリン、*N*-メチルピロリジン、*N*-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ
- 10 [4.3.0] ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン、1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] -7-ウンデセンなど）などが挙げられる
- 15 が、なかでも塩基性炭酸塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩などのアルカリ金属塩またはカルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩との炭酸塩など）などが好ましく用いられる。

上記（１）記載の反応において用いられる塩基の量は、約 0.1~100 当量、好ましくは約 0.5~5 当量である。

- 20 また、式



[式中、各記号は前記と同意義] で表される化合物またはその塩に対して、式



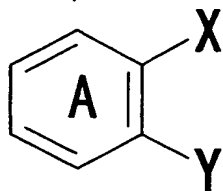
〔式中、各記号は前記と同意義〕で表される化合物またはその塩は、約 0.1～100 当量、好ましくは約 0.5～5 当量用いる。

反応溶媒としては、ハロゲン系溶媒（例、塩化メチレン、ジクロロエタン、クロロホルム、など）、脂肪族炭化水素（例、*n*-ヘキサン、など）、芳香族炭化水素（例、ベンゼン、トルエン、など）、エーテル類（例、テトラヒドロフラン（THF）、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル（IPE）など）、極性溶媒（例、水、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、ジメチルアセタミド（DMAC）など）、プロトン性溶媒（例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、2-メトキシエタノールなどのアルコール類など）などが用いられ、反応は適宜の混合溶媒を用いてもよいが、なかでも、極性溶媒（好ましくは、含水 DMSO、含水 DMAC など）などが好ましく用いられる。

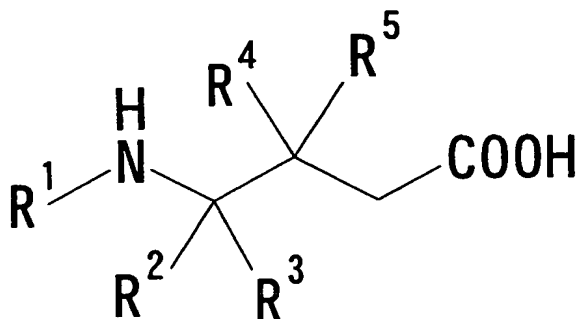
反応温度は通常約 0～200℃、好ましくは約 50～150℃であり、反応時間は通常約 0.5～100 時間、好ましくは約 1～50 時間である。

上記（5）記載の反応は、例えば以下に示す工程で行われる。

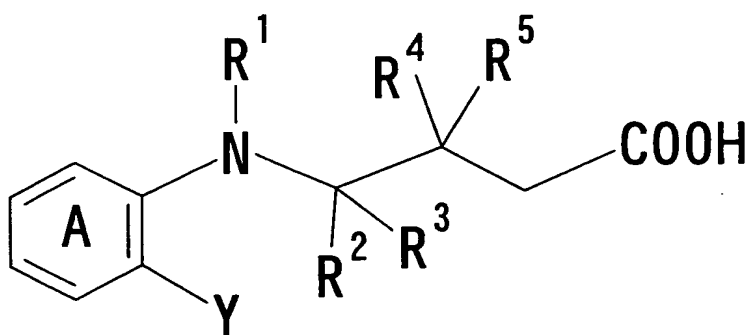
式



〔式中、各記号は前記と同意義〕で表される化合物またはその塩と式



〔式中、各記号は前記と同意義〕で表される化合物またはその塩とを反応させ、
式

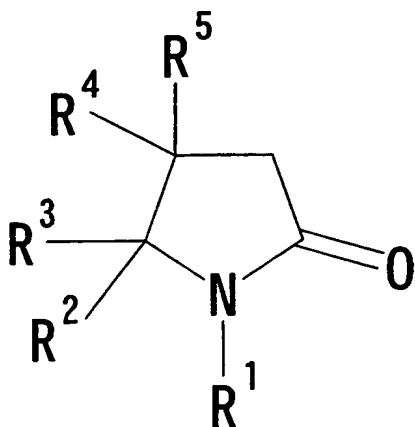


- 5 〔式中、各記号は前記と同意義〕で表される化合物またはその塩を製造する。

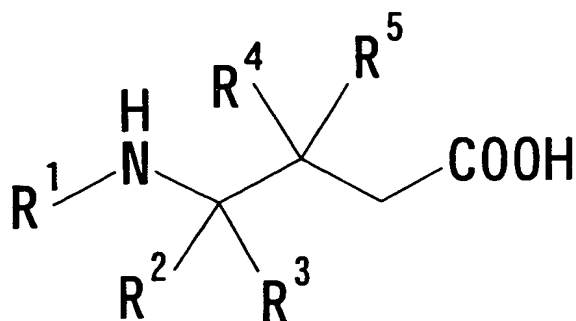
上記（５）記載の反応は、例えば上記（１）記載の反応と同様な反応条件で行われる。

上記（６）記載の反応は、例えば以下に示す反応条件で行われる。

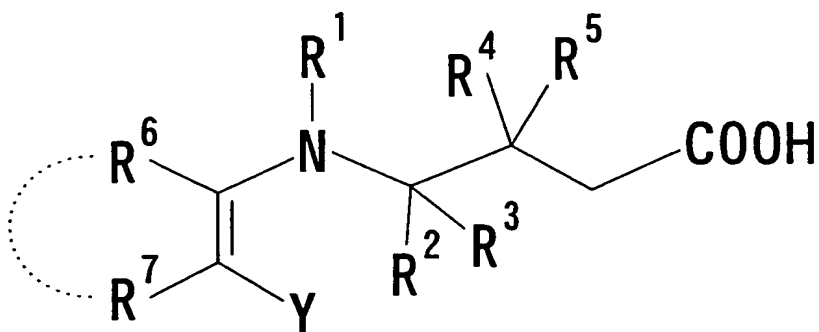
式



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩を加水分解することにより、式



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩を製造し、得られた化合物またはその塩を上記（１）記載の反応に付して、式



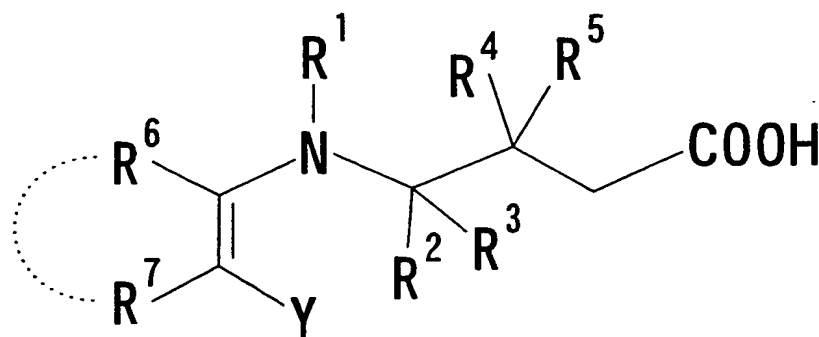
- ５ 〔式中、各記号は前記と同意義〕で表される化合物またはその塩を製造する。ここで、中間体は単離しても、単離しなくてもよいが、単離することなく、２工程連続で行うことが好ましい。

前記加水分解反応は、自体公知の方法に従って行うことができ、例えば、酸又はアルカリによる加水分解によって行われる。該酸としては、例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸等が用いられ、該アルカリとしては、水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム等が用いられる。

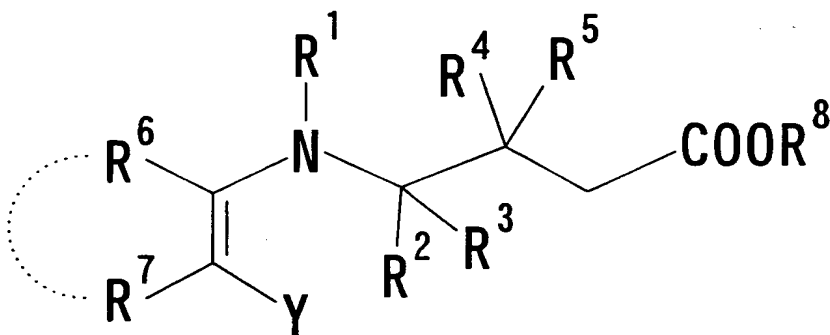
１０

上記（１６）記載の反応は、例えば以下に示す反応条件で行われる。

前記（１）記載の反応により得られる式



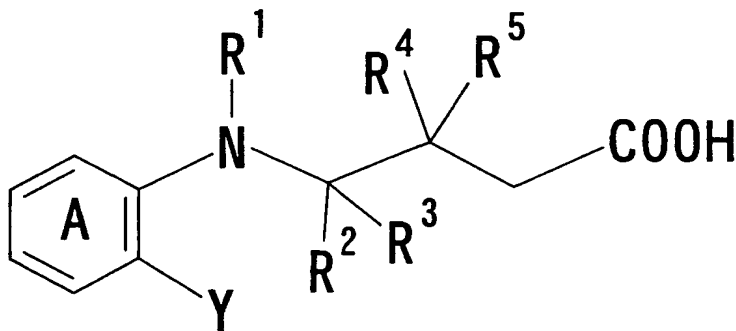
〔式中、各記号は前記と同意義〕で表される化合物またはその塩をエステル化反応に付し、式



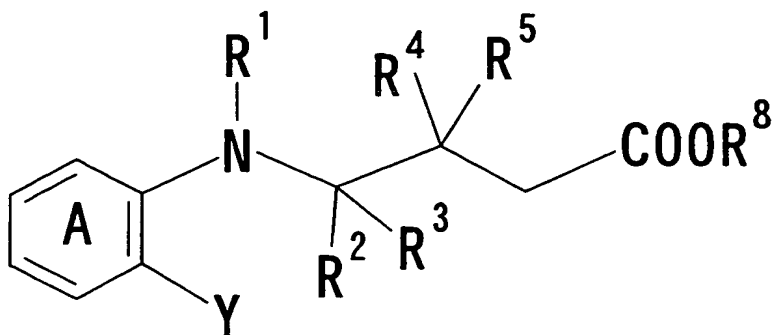
〔式中、各記号は前記と同意義〕で表される化合物またはその塩を製造する。

- 5 本エステル化反応は、自体公知の手段によって、遊離酸をエステルに変換する反応であり、例えば、遊離酸又はそれらの反応性誘導体と置換基 R⁸ に対応するアルコール類 (R⁸-OH) などを反応させることにより、または遊離酸又はそれらの塩と置換基 R⁸ に対応するハロゲン化アルキル類 (X-R⁸ (X=ハロゲン原子)) などを反応させることにより、エステル体を製造することができる。
- 10 上記 (20) 記載の反応は、例えば以下に示す工程で行われる。

前記 (5) 記載の製造法により得られる式



〔式中、各記号は前記と同意義〕で表される化合物またはその塩をエステル化反応に付し、式

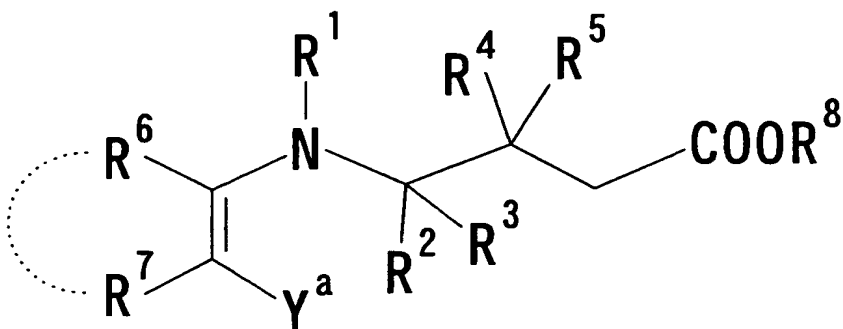


[式中、各記号は前記と同意義] で表される化合物またはその塩を製造する。

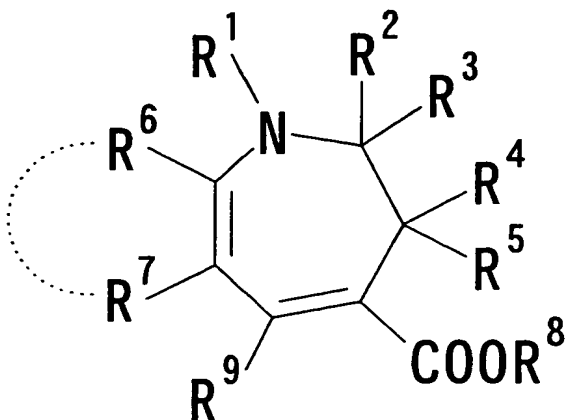
上記(20)記載の反応は、例えば上記(16)記載の反応と同様な反応条件で行われる。

- 5 上記(21)記載の反応は、例えば以下に示す反応条件で行われる。

前記(16)記載の反応により得られる式



[式中、各記号は前記と同意義を示す] で表される化合物またはその塩を閉環反応に付すことを特徴とする、式



[式中、各記号は前記と同意義を示す] で表される化合物またはその塩を製造する。ここで、前記(16)記載の反応により得られる中間体は単離しても、単離しなくてもよいが、単離することなく、2工程連続で行うことが好ましい。

上記（21）記載の反応は、塩基の存在下に行うのが好ましく、かかる塩基としては、例えば金属水素化合物（例、水素化ナトリウム、水素化カリウム、などのアルカリ金属の水素化物など）、金属炭化水素（例、*n*-ブチルリチウム、などの C_{1-4} アルキルとアルカリ金属が直接結合している化学結合をもつ化合物など）、アルコラート類（例、NaOMe、NaOEt、*t*-BuONa、*t*-BuOK、などの C_{1-4} アルコールの水酸基の水素がアルカリ金属で置換した化合物など）、アルカリ金属の水酸化物（例、NaOH、KOH、など）、塩基性炭酸塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩などのアルカリ金属塩またはカルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩との炭酸塩など）、塩基性炭酸水素塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩との炭酸水素塩など）、有機塩基（例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピコリン、*N*-メチルピロリジン、*N*-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセンなど）などが挙げられるが、なかでもアルコラート類（例、NaOMe、NaOEt、*t*-BuONa、*t*-BuOK、などの C_{1-4} アルコールの水酸基の水素がアルカリ金属で置換した化合物など）などが好ましく用いられる。

上記（21）記載の反応において用いられる塩基の量は、約0.1~100当量、好ましくは約0.5~5当量である。

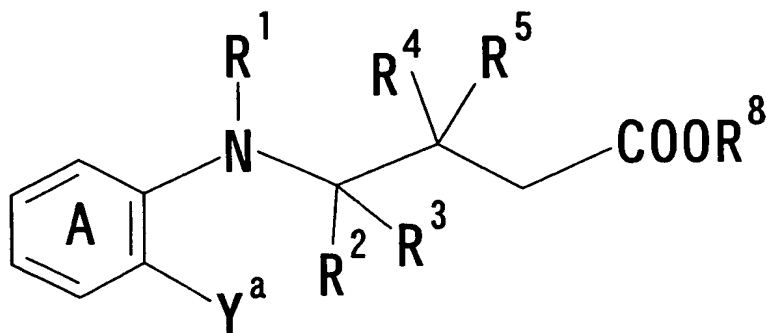
反応溶媒としては、ハロゲン系溶媒（例、塩化メチレン、ジクロロエタン、クロロホルム、など）、脂肪族炭化水素（例、*n*-ヘキサン、など）、芳香族炭化水素（例、ベンゼン、トルエン、など）、エーテル類（例、テトラヒドロフラン（THF）、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル（IPE）など）、極性溶媒（例、水、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、DMACなど）、プロトン性溶媒（例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、2-メトキシエタノールなどのアルコール類など）、炭酸ジエステル（例、炭酸ジメチル、炭酸ジエチルなどの炭酸ジ C_{1-4} アルキルエステルなど）、ギ酸エステル（例、ギ酸 C_{1-4} アルキルエステルなど）、シュウ酸ジエステル（例、シュウ酸ジ C_{1-4} アルキルエステルな

ど)などが用いられ、反応は適宜の混合溶媒を用いてもよいが、なかでも、炭酸ジエステルを含む溶媒などが好ましく用いられる。

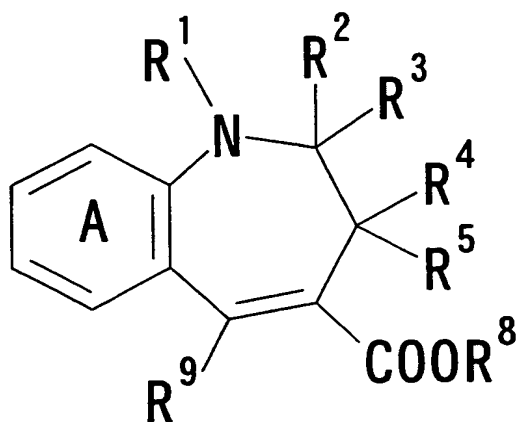
反応温度は通常約-20~200℃、好ましくは約10~100℃であり、反応時間は通常約0.1~100時間、好ましくは約0.5~50時間である。

5 上記(26)記載の反応は、例えば以下に示す工程で行われる。

前記(20)記載の反応により得られる式



[式中、各記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩を閉環反応に付し、式

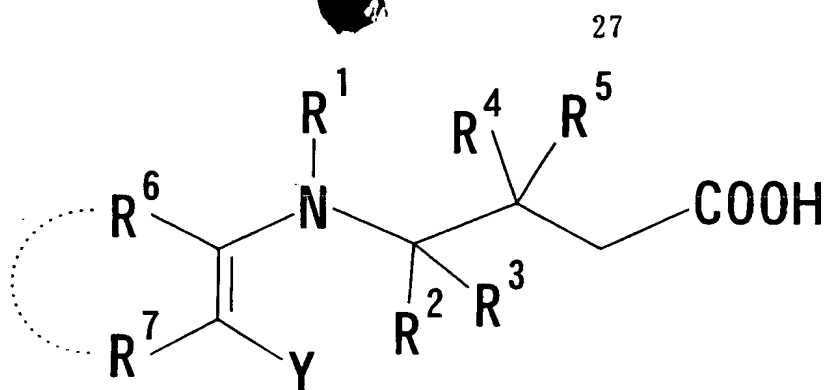


10

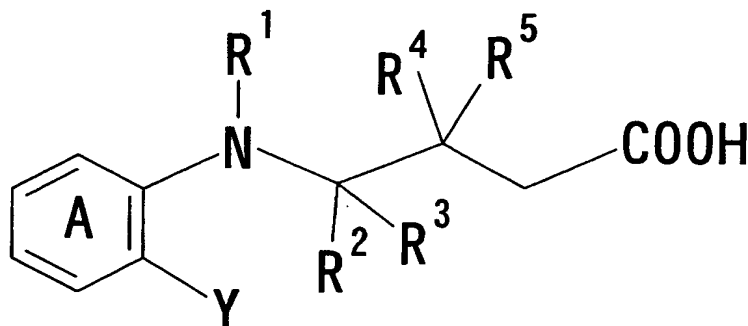
[式中、各記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩を製造する。

上記(26)記載の反応は、例えば上記(21)記載の反応と同様な反応条件で行われる。

15 上記(1)記載の反応で得られる式



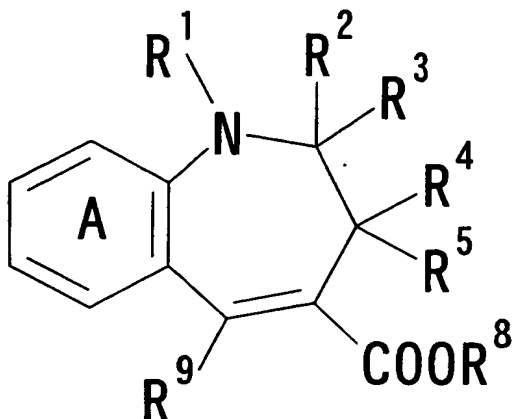
- 〔式中、Yは電子吸引基を示し、R¹は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基または置換スルホニル基を示し、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、R¹とR²、R¹とR⁴、R²とR³、R⁴とR⁵、R²とR⁴またはR⁶とR⁷は環を形成してもよい。〕で表される化合物またはその塩；および式



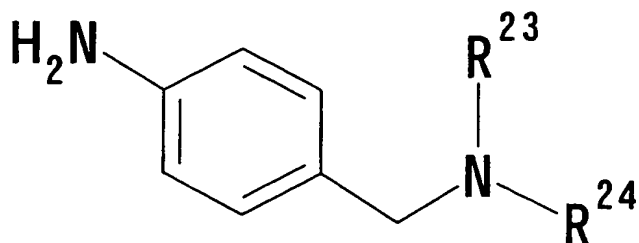
- 〔式中、Yは電子吸引基を示し、環Aは置換されていてもよいベンゼン環を示し、R¹は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基または置換スルホニル基を示し、R²、R³、R⁴およびR⁵はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、R¹とR²、R¹とR⁴、R²とR³、R⁴とR⁵またはR²とR⁴は環を形成してもよい。〕で表される化合物またはその塩は、新規化合物であり、前記（16）および（21）に記載の反応に従って、それぞれエステル化反応および閉環反応に付した後、所望により、エステルを加水分解し、自体公知の方法に従って、アニリン誘導体と縮合させて、WO 99/32100、WO 99/32468、

特願平 1 1 - 1 7 0 3 4 5 号などに記載のアニリド誘導体を合成するための中間体として有用である。

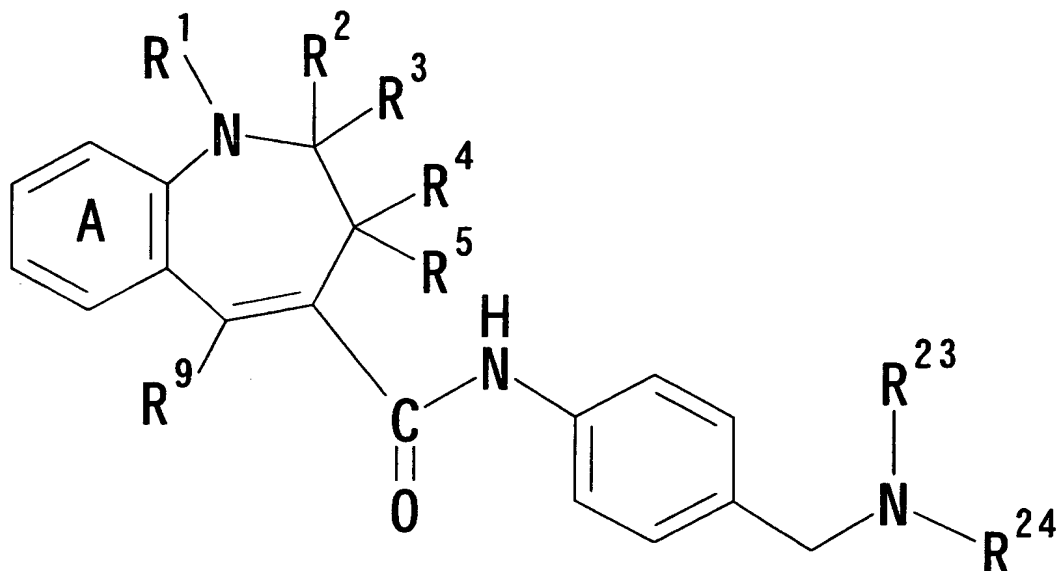
また、上記 (2 6) 記載の反応で得られる式



- 5 [式中、各記号は前記と同意義を示す] で表される化合物またはその塩は、所望により、遊離酸、その塩またはその反応性誘導体に変換し、式



[式中、 R^{23} および R^{24} はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す] で表される化合物またはその塩との縮合反応 (WO 99/32100、WO 99/32468などに記載の公知の縮合反応など) に付すことによって、式



[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩を製造することができる。

上記式中、 R^{23} および R^{24} で示される「置換されていてもよい複素環基」
 5 としては、例えば、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 で示される「置換されていてもよい複素環基」と同様なものなどが挙げられる。

上記式中、 R^{23} としては、置換されていてもよい鎖状炭化水素基（例、それぞれ置換されていてもよいアルキル、アルケニルなど）が好ましく、置換されていてもよい低級 C_{1-6} アルキル基がさらに好ましく、とりわけメチル基が好まし
 10 い。

R^{24} としては、置換されていてもよい脂環式炭化水素基（例、それぞれ置換されていてもよいシクロアルキル、シクロアルケニルなど；好ましくは、置換されていてもよい低級 C_{3-8} シクロアルキル基；さらに好ましくはシクロヘキシル）または置換されていてもよい脂環式複素環基（好ましくは、置換されていてもよい飽和の脂環式複素環基（好ましくは6員環基）；さらに好ましくは、置換されていてもよいテトラヒドロピラニル、置換されていてもよいテトラヒドロチオピラニルまたは置換されていてもよいピペリジル；とりわけ好ましくは、テトラヒドロピラニル）が好ましい。

20 発明を実施するための最良の形態

以下の参考例、実施例を示し、本願発明をさらに詳しく説明する。しかし、これらは、単なる例であって、本発明を何ら限定するものではない。

実施例

5 実施例 1

4-(4-ブromo-2-ホルミル-N-メチルアニリノ)酪酸の合成

5-ブromo-2-フルオロベンズアルデヒド (20.3g) と 4-メチルアミノ酪酸・塩酸塩 (18.4g) の DMSO/水 (100ml/100ml) 懸濁液に炭酸ナトリウム (25.4g) をゆっくり加え、105-110℃で 3.5 時間攪拌した。50-60℃に冷却し、同温度で 6N 塩酸を滴下し、pH=3 に調整した。酢酸エチル (200ml+100ml) で抽出後、有機層を飽和食塩水 (40ml×2)、水 (40ml) で洗浄した。有機層を濃縮した後、濃縮物を IPE (50ml) に溶解し、n-ヘキサン (50ml) を滴下した。析出物を濾取し、IPE/ n-ヘキサン (16ml/4ml) で洗浄した。室温で 4 時間減圧乾燥して、黄色結晶の 4-(4-ブromo-2-ホルミル-N-メチルアニリノ)酪酸 (25.9g、収率 86%) を得た。

15 ¹H-NMR (CDCl₃, δ, 300MHz) ; 1.95 (2H, tt, J=6.5, 7.4Hz), 2.38 (2H, t, J=6.5Hz), 2.88 (3H, s), 3.17 (2H, t, J=7.4Hz), 7.01 (1H, d, J=8.7Hz), 7.55 (1H, dd, J=8.7, 2.5Hz), 7.87 (1H, d, J=2.5Hz), 10.16 (1H, s).

実施例 2

4-(4-ブromo-2-ホルミル-N-メチルアニリノ)酪酸 エチルエステルの合成

20 4-(4-ブromo-2-ホルミル-N-メチルアニリノ)酪酸 (1.00g) と炭酸カリウム (0.51g) の DMF (5ml) 懸濁液にヨウ化エチル (0.26ml) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラム (n-ヘキサン/酢酸エチル (4/1)) で精製し、油状物の 4-(4-ブromo-2-ホルミル-N-メチルア

25 チルアニリノ)酪酸 エチルエステル (0.84g、収率 77%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ, 300MHz) ; 1.24 (3H, t, J=7.1Hz), 1.93 (2H, tt, J=7.1, 7.7Hz), 2.30 (2H, t, J=7.1Hz), 2.88 (3H, s), 3.15 (2H, t, J=7.7Hz), 4.12 (2H, q, J=7.1Hz), 7.01 (1H, d, J=8.8Hz), 7.55 (1H, dd, J=8.8, 2.5Hz), 7.87 (1H, d, J=2.5Hz), 10.17 (1H, s).

実施例 3

4-(4-ブromo-2-ホルミル-N-メチルアニリノ)酪酸 エチルエステルの合成

- 4-(4-ブromo-2-ホルミル-N-メチルアニリノ)酪酸 (1.00g) と炭酸カリウム (0.55g) の DMF (5ml) 懸濁液に臭化エチル (0.30ml) を加え、室温で 10 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラム (n-ヘキサン/酢酸エチル (4/1)) で精製し、油状物の 4-(4-ブromo-2-ホルミル-N-メチルアニリノ)酪酸 エチルエステル (0.98g、収率 90%) を得た。

実施例 4

- 10 4-(4-ブromo-2-ホルミル-N-メチルアニリノ)酪酸 メチルエステルの合成

- 4-(4-ブromo-2-ホルミル-N-メチルアニリノ)酪酸 (2.00g) と炭酸カリウム (1.01g) の DMF (10ml) 懸濁液にヨウ化メチル (0.46ml) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラム (n-ヘキサン/酢酸エチル (4/1)) で精製し、油状物の 4-(4-ブromo-2-ホルミル-N-メチルアニリノ)酪酸 メチルエステル (1.76g、収率 84%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , 300MHz) ; 1.94 (2H, tt, $J=7.2$, 7.5Hz), 2.32 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 2.87 (3H, s), 3.15 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 3.66 (3H, s), 7.01 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J=8.8$, 2.5Hz), 7.87 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 10.17 (1H, s).

20 実施例 5

7-ブromo-1-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 エチルエステルの合成

- 4-(4-ブromo-2-ホルミル-N-メチルアニリノ)酪酸 エチルエステル (0.97g) の炭酸ジエチル (20ml) 溶液に 20% ナトリウムエチラート エタノール溶液 (1.21g) を加え、室温で 4 時間攪拌した。1N 塩酸で中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、黄色結晶の 7-ブromo-1-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 エチルエステル (0.83g、収率 90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , 300MHz) ; 1.34 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.84 (2H, t, $J=4.5$ Hz),

3. 01 (3H, s), 3. 22 (2H, t, J=4. 5Hz), 4. 25 (2H, q, J=7. 0Hz), 6. 65 (1H, d, J=8. 9Hz), 7. 26 (1H, dd, J=8. 9, 2. 4Hz), 7. 42 (1H, d, J=2. 4Hz), 7. 56 (1H, s).

実施例 6

5 7-ブロモ-1-メチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 エチルエステルの合成

4-(4-ブロモ-2-ホルミル-N-メチルアニリノ)酪酸 (1. 00g) と炭酸カリウム (0. 55g) の DMF (3ml) 懸濁液に臭化エチル (0. 30ml) を加え、室温で一晩攪拌した。続いて、炭酸ジエチル (6ml)、20%ナトリウムエチラート エタノール溶液 (2. 72g) を加え、50℃で 1 時間攪拌した。2N 塩酸で中和後、酢酸エチルで抽出し、
10 有機層を水洗した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラム (n-ヘキサン/酢酸エチル (4/1)) で精製し、黄色結晶の 7-ブロモ-1-メチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 エチルエステル (0. 86g、収率 83%) を得た。

実施例 7

15 7-ブロモ-1-メチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 メチルエステルの合成

4-(4-ブロモ-2-ホルミル-N-メチルアニリノ)酪酸 メチルエステル (0. 50g) の炭酸ジメチル (10ml) 溶液に 28%ナトリウムメチラート メタノール溶液 (0. 37g) を加え、室温で 5. 5 時間攪拌した。1N 塩酸で中和後、酢酸エチルで抽出した。
20 有機層を水洗した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。濃縮物に IPE (5ml) を加え、室温で 0. 5 時間攪拌した。結晶を濾取し、IPE (5mL) で洗浄した。室温で 4 時間減圧乾燥して、黄色結晶の 7-ブロモ-1-メチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 メチルエステル (0. 39g、収率 83%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ, 300MHz) ; 2. 85 (2H, t, J=5. 1Hz), 3. 00 (3H, s), 3. 23 (2H, t, J=5. 1Hz), 3. 80 (3H, s), 6. 67 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 26 (1H, dd, J=8. 8, 2. 4Hz), 7. 42 (1H, d, J=2. 4Hz), 7. 56 (1H, s).

実施例 8

4-(4-ブロモ-2-ホルミル-N-ブチルアニリノ)酪酸の合成

1-ブチル-2-ピロリドン (7. 35ml) の濃塩酸 (7ml) 溶液を 24 時間還流した。6N 水

酸化ナトリウム水で pH=6 に調整した。水(8ml)、炭酸ナトリウム(10.60g)、5-ブ
ロモ-2-フルオロベンズアルデヒド(5.10g)の DMSO(25ml)溶液を加え、105-110℃
で 5.5 時間攪拌した。50-60℃に冷却し、同温度で 6N 塩酸を滴下し、pH=6 に調
整した。水層を IPE で洗浄後、有機層より 2N 水酸化ナトリウム水(25ml)で抽出
5 した。水層を pH=1 に調整し、酢酸エチル/THF(4/1、25ml×3)で抽出後、有機
層を飽和食塩水(25ml×2)で洗浄した。有機層を濃縮した後、濃縮物をシリカゲ
ルカラム(n-ヘキサン/酢酸エチル(2/1→1/1))で精製し、油状物の 4-(4-ブロ
モ-2-ホルミル-N-ブチルアニリノ)酪酸(7.20g、収率 84%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, δ, 300MHz) ; 0.85(3H, t, J=7.3Hz), 1.23-1.28(2H, m),
10 1.43-1.48(2H, m), 1.86(2H, tt, J=7.1, 7.3Hz), 2.34(2H, t, J=7.1Hz),
3.11(2H, t, J=7.6Hz), 3.19(2H, t, J=7.3Hz), 7.06(1H, d, J=8.7Hz),
7.57(1H, dd, J=8.7, 2.5Hz), 7.90(1H, d, J=2.5Hz), 10.22(1H, s).

実施例 9

7-ブロモ-1-ブチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 エチルエス
15 テルの合成

4-(4-ブロモ-2-ホルミル-N-ブチルアニリノ)酪酸(1.00g)と炭酸カリウム
(0.49g)の DMF(3ml)懸濁液に臭化エチル(0.26ml)を加え、室温で 24 時間攪拌し
た。続いて、炭酸ジエチル(6ml)、20%ナトリウムエチラート エタノール溶液
(2.39g)を加え、50℃で 1.5 時間攪拌した。2N 塩酸で中和後、酢酸エチルで抽出
20 し、有機層を水洗した。濃縮後、濃縮物をシリカゲルカラム(n-ヘキサン/酢酸
エチル(10/1))で精製し、油状物の 7-ブロモ-1-ブチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンズ
アゼピン-4-カルボン酸 エチルエステル(0.83g、収率 81%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, δ, 300MHz) ; 0.96(3H, t, J=7.3Hz), 1.28-1.37(5H, m),
1.60-1.66(2H, m), 2.79(2H, t, J=4.4Hz), 3.19-3.29(4H, m), 4.25(2H, q,
25 J=7.2Hz), 6.68(1H, d, J=8.9Hz), 7.23(1H, dd, J=8.9, 2.4Hz), 7.41(1H, d,
J=2.4Hz), 7.55(1H, s).

参考例 1

1-プロピル-2-ピロリドンの合成

2-ピロリドン(40.0g)、プロピオンアルデヒド(109.0g)、無水硫酸ナトリウム

(106.0g)、20%Pd-C wet (10.0g) の酢酸エチル(470ml)懸濁液を 4MPa の水素雰囲気下で 100℃、4 時間攪拌した。室温に冷却後、不溶物を濾過しこれを酢酸エチルで洗浄した。母液を濃縮し、次いで濃縮物を減圧蒸留(72-77℃/5mmHg)し、無色油状物の 1-プロピル-2-ピロリドン(56.2g、収率 94%)を得た。

- 5 ¹H-NMR(CDCl₃, δ, 300MHz) ; 0.90(3H, t, J=7.4Hz), 1.49-1.61(2H, m), 1.97-2.05(2H, m), 2.40(2H, t, J=8.3Hz), 3.25(2H, t, J=7.6Hz), 3.39(2H, t, J=7.1Hz).

参考例 2

1-プロピル-2-ピロリドンの合成

- 10 水酸化カリウム(36.3g)、臭化テトラブチルアンモニウム(9.5g)のトルエン(250ml)懸濁液をディーンスタークを用いながら還流した。同条件で 2-ピロリドン(50.0g)、臭化プロパン(94.0g)のトルエン(50ml)溶液を 2 時間で滴下し、そのまま 1.5 時間攪拌した。室温に冷却後、不溶物を濾過した。濾液を飽和食塩水/水(100ml/100ml)で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、次いで濃縮物を減圧蒸留し、無色油状物の 1-プロピル-2-ピロリドン(41.5g、収率 56%)を得た。

参考例 3

4-プロピルアミノ酪酸の合成

- 20 1-プロピル-2-ピロリドン(11.9g.)の水溶液(150ml)に水酸化バリウム・8水和物(53.25g)を加え、24 時間加熱還流した。放冷後、ドライアイスを加え、不溶物を析出させた。濾去後、母液に硫酸を加えて不溶物を析出させた。さらに、不溶物を濾去後、溶媒を留去し、白色固体の 4-プロピルアミノ酪酸(9.8g、収率 72%)を得た。

- 25 ¹H-NMR(D₂O, δ, 300MHz) ; 0.69(3H, t, J=7.4Hz), 1.47-1.40(2H, m), 1.67-1.60(2H, m), 2.01(2H, t, J=7.2Hz), 2.82-2.69(4H, m).

実施例 10

4-(4-ブロモ-2-ホルミル-N-プロピルアニリノ)酪酸の合成

4-プロピルアミノ酪酸(5.8g)の DMSO/水(40ml/40ml)溶解液に、5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド(4.06g)と炭酸ナトリウム(6.36g)を加え、6 時間加熱

還流した。放冷後、水(40ml)加え、IPE 50ml で洗浄した。有機層を 2N 水酸化ナトリウム水(30ml)で抽出した。合わせた水層を濃塩酸で pH=3 付近に調整し、酢酸エチル/THF(50ml/50ml)で抽出した。さらに水層を酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、油状物の 4-(4-
5 ブロモ-2-ホルミル-N-プロピルアニリノ)酪酸(5.4g、収率 82%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, δ, 300MHz) ; 0.83(3H, t, J=7.4Hz), 1.54-1.47(2H, m), 1.88-1.81(2H, m), 2.34(2H, t, J=7.2Hz), 3.11-3.06(2H, m), 3.22-3.18(2H, m), 7.07(1H, d, J=8.7Hz), 7.57(1H, dd, J=8.7, 2.5Hz), 7.90(1H, d, J=2.5Hz), 10.22(1H, s).

10 実施例 1 1

4-(4-ブロモ-2-ホルミル-N-プロピルアニリノ)酪酸の合成

1-プロピル-2-ピロリドン(2.54g)の 4N 水酸化ナトリウム水溶液(10ml)を加熱還流下で 8 時間攪拌した。放冷後、濃塩酸(3.3ml)を加えた。次いで、5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド(2.03g)の DMSO(20ml)溶液と炭酸ナトリウム
15 (4.24g)を加え、7 時間加熱還流した。放冷後、水(10ml)と THF(10ml)加え、6N 塩酸で pH=3.5 に調整した。酢酸エチル(20ml)で抽出後、さらに酢酸エチル/THF(20ml/10ml)で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水/水(10ml/10ml×2)で洗浄後、濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラム(n-ヘキサン/酢酸エチル(4/1→2/1))で精製し、油状物の 4-(4-ブロモ-2-ホルミル-N-プロピルアニリノ)酪酸(2.90g、収率 88%)を得た。
20

実施例 1 2

4-(4-ブロモ-2-ホルミル-N-プロピルアニリノ)酪酸 エチルエステルの合成

4-(4-ブロモ-2-ホルミル-N-プロピルアニリノ)酪酸(5.4g)、炭酸カリウム(2.74g)の DMF(25ml)に懸濁液に、臭化エチル(1.5ml)を加え、室温下 24 時間攪拌した。水(30ml)加え、酢酸エチル(50ml)で抽出した。さらに、水層を酢酸エチル(25ml×2)で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラム(n-ヘキサン→n-ヘキサン/酢酸エチル(20/1→15/1→10/1))で精製し、油状物の 4-(4-ブロモ-2-ホルミル-N-プロピルアニリノ)酪酸エチルエステル(3.74g、収率 64%)を得た。
25

¹H-NMR(CDCl₃, δ, 300MHz) ; 0.83(3H, t, J=7.4Hz), 1.23(3H, t, J=7.1Hz), 1.52–1.49(2H, m), 1.84–1.79(2H, m), 2.27(2H, t, J=7.2Hz), 3.11–3.06(2H, m), 3.20–3.16(2H, m), 4.10(2H, q, J=7.1Hz), 7.07(1H, d, J=8.7Hz), 7.56(1H, dd, J=8.7, 2.6Hz), 7.90(1H, d, J=2.6Hz), 10.22(1H, s).

5 実施例 1 3

7-ブロモ-1-プロピル-2,3-ジヒドロ-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 エチルエステル
の合成

- 4-(4-ブロモ-2-ホルミル-N-プロピルアニリノ)酪酸 エチルエステル(3.00g)の炭酸ジエチル(60ml)溶液に、20%ナトリウムエトキシド エタノール溶液(3.44g)を滴下後、室温下4時間攪拌した。氷冷下、1N塩酸(10ml)でpH=2とし、分液した。さらに、水層を酢酸エチル(30ml)で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラム(n-ヘキサン→n-ヘキサン/酢酸エチル(10/1→7/1))で精製し、油状物の7-ブロモ-1-プロピル-2,3-ジヒドロ-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 エチルエステル(2.34g、収率82%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, δ, 300MHz) ; 0.94(3H, t, J=7.4Hz), 1.34(3H, t, J=7.1Hz), 1.72–1.64(2H, m), 2.81–2.78(2H, m), 3.25–3.19(4H, m), 4.25(2H, q, J=7.1Hz), 6.68(1H, d, J=8.9Hz), 7.22(1H, dd, J=8.9, 2.4Hz), 7.41(1H, d, J=2.4Hz), 7.55(1H, s).

20 実施例 1 4

7-ブロモ-1-プロピル-2,3-ジヒドロ-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 エチルエステル
の合成

- 4-(4-ブロモ-2-ホルミル-N-プロピルアニリノ)酪酸(4.00g)と炭酸カリウム(2.02g)のDMF(12ml)懸濁液に、臭化エチル(1.1ml)を加え、室温下6時間攪拌した。続いて、炭酸ジエチル(24ml)を加え、20%ナトリウムエトキシド エタノール溶液(10.00g)を滴下し、60℃で1時間攪拌した。氷冷下、1N塩酸(50ml)でpH=2とし、分液した。さらに、水層を酢酸エチル(50ml)で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラム(n-ヘキサン→n-ヘキサン/酢酸エチル(10/1→7/1))で精製し、油状物の7-ブロモ-1-

プロピル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 エチルエステル
(3.41g, 収率 83%)を得た。

実施例 15

5 4-[4-(4-ブトキシエトキシフェニル)-2-ホルミル-N-プロピルアニリノ]酪酸の合成

アルゴン雰囲気下、マグネシウム(0.076g)を THF(6.75ml)に懸濁させ、加熱還流下で、4-ブトキシエトキシプロモベンゼン(0.83g)の THF(2.25ml)溶液を滴下した後、同温度で2時間攪拌した。放冷後、-10℃以下でトリメトキシボラン(0.32g)の THF(2.25ml)溶液を滴下した。同温度で0.5時間攪拌した後、室温で10時間攪拌した。減圧濃縮し、得られた残さにトルエン(6ml)、エタノール(2ml)、酢酸パラジウム(3.4mg)及びトリフェニルホスフィン(16mg)を加え、室温で0.5時間攪拌した。4-(4-ブromo-2-ホルミル-N-プロピルアニリノ)酪酸(0.5g)及び炭酸カリウム(1.1g)水溶液(2ml)を加えた。加熱還流下で3.5時間攪拌した。放冷後、2N 塩酸(11ml)を滴下した後、2N 水酸化ナトリウム水溶液を用いて pH3 とした。15分液後、水層にトルエン(10ml)を加え抽出し、有機層をあわせ、20%食塩水(7.5ml×2)で洗浄し減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラム(n-ヘキサン/酢酸エチル=2:1)精製し、4-(4-ブトキシエトキシフェニル-2-ホルミル-N-プロピルアニリノ)酪酸(0.5g, 収率 75.5%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, δ, 300MHz); 0.84(3H, t, J=7.4Hz), 0.93(3H, t, J=7.3Hz), 1.3-1.45(2H, m), 1.50-1.68(4H, m), 1.80-1.95(2H, m), 2.30-2.38(2H, m), 3.09-3.14(2H, m), 3.53-3.58(2H, m), 3.55(2H, t, J=6.7Hz), 3.78-3.83(2H, m), 4.13-4.18(2H, m), 6.99(2H, d, J=8.7Hz), 7.22(1H, d, J=8.5Hz), 7.51(2H, d, J=8.7Hz), 7.69(1H, dd, J=8.5, 2.4Hz) 7.99(1H, d, J=2.4Hz), 10.37(1H, s)

参考例 4

25 5-(4-ブトキシエトキシフェニル)-2-フルオロベンズアルデヒドの合成

アルゴン雰囲気下、マグネシウム(4.9g)を THF(270ml)に懸濁させ、加熱還流下で、4-ブトキシエトキシプロモベンゼン(53.8g)の THF(90ml)溶液を滴下した後、同温度で2時間攪拌した。放冷後、-10℃以下でトリメトキシボラン(20.5g)の THF(90ml)溶液を滴下した。同温度で0.5時間攪拌した後、室温で1時間攪拌

した。酢酸パラジウム(221mg)及びトリフェニルホスフィン(1.03g)を加え、室温で0.5時間攪拌した。5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド(20g)及び炭酸カリウム(71.5g)水溶液(85ml)を加えた。加熱還流下で2.5時間攪拌した。放冷後、2N塩酸(450ml)を滴下した後、分液した。水層にトルエン(450ml)を加え抽出し、有機層をあわせ、2N塩酸(300ml)、2N水酸化ナトリウム水溶液(300ml×2)、20%食塩水(300ml×3)で洗浄した。有機層に活性炭(1g)を加え、室温で20分攪拌した後、活性炭をろ去し、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラム(n-ヘキサン/酢酸エチル=5:1)精製し、5-(4-ブトキシエトキシフェニル)-2-フルオロベンズアルデヒド(28.2g, 収率 90.5%)を得た。

- 10 ¹H-NMR(CDCl₃, δ, 300MHz); 0.93(3H, t, J=7.3Hz), 1.26-1.46(2H, m), 1.56-1.66(2H, m), 3.55(2H, t, J=6.6Hz), 3.78-3.81(2H, m), 4.12-4.18(2H, m), 7.00(2H, dd, J=6.6, 2.1Hz), 7.21(1H, dd, J=9.9, 8.7Hz), 7.49(2H, dd, J=6.6, 2.1Hz), 7.47-7.79(1H, m), 8.02(1H, dd, J=6.5, 2.5Hz), 10.40(1H, s)

実施例 16

- 15 4-[4-(4-ブトキシエトキシフェニル)-2-ホルミル-N-プロピルアニリノ]酪酸の合成

1-プロピル-2-ピロリドン(0.8g)を2N水酸化ナトリウム水溶液(6.3ml)に溶解し、加熱還流下で8時間攪拌した。放冷後、12N塩酸(1ml)を加え中和した後、炭酸ナトリウム(1.34g)及び5-(4-ブトキシエトキシフェニル)-2-フルオロベンズアルデヒド(1g)のジメチルスルホキシド(7.3ml)溶液を加えた。加熱還流下で49時間攪拌した。放冷後、2N塩酸(12ml)を加えた後、2N水酸化ナトリウム水溶液を用いてpH3とした。トルエン(10ml×2)で抽出し、有機層を20%食塩水(10ml×2)で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラム(n-ヘキサン/酢酸エチル=2:1)精製し、4-(4-ブトキシエトキシフェニル-2-ホルミル-N-プロピルアニリノ)酪酸(0.2g, 収率 15%)を得た。

- 25

実施例 17

4-(2-ホルミル-N-メチルアニリノ)酪酸

2-フルオロベンズアルデヒドを用いて、実施例1と同様に反応を行ったところ、褐色油状物の4-(2-ホルミル-N-メチルアニリノ)酪酸を78%の収率で得た。

EI-MS m/z : 221 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , 300MHz) ; 1.92 (2H, tt, $J=7.2$, 7.3Hz), 2.36 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 2.85 (3H, s), 3.15 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 7.06-7.10 (2H, m), 7.43-7.49 (1H, m), 7.75 (1H, dd, $J=7.7$, 1.7Hz), 10.23 (1H, s).

5 IR (neat, cm^{-1}) ; 2960, 1708, 1683, 1596.

実施例 18

4-(2-ホルミル-4-ニトロ-N-メチルアニリノ)酪酸

2-クロロ-5-ニトロベンズアルデヒドを用いて、実施例 1 と同様に反応を行ったところ、黄色結晶の 4-(2-ホルミル-4-ニトロ-N-メチルアニリノ)酪酸を 92%の
10 収率で得た。

mp. 100-101°C.

Anal for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$.

Calcd: C, 54.13; H, 5.30; N, 10.52.

Found: C, 54.06; H, 5.31; N, 10.43.

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , 300MHz) ; 2.01 (2H, tt, $J=6.9$, 7.5Hz), 2.39 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 3.04 (3H, s), 3.46 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 7.2 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 8.19 (1H, dd, $J=9.3$, 2.3Hz), 8.57 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 9.95 (1H, s).

IR (KBr, cm^{-1}) ; 1693, 1598, 1315, 1257, 1228.

実施例 19

20 1-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 エチルエステル

4-(2-ホルミル-N-メチルアニリノ)酪酸を用いて、実施例 6 と同様に反応を行ったところ、黄色油状物の 1-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 エチルエステルを 74%の収率で得た。

EI-MS m/z : 231 (M^+).

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , 300MHz) ; 1.31 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.81 (2H, t, $J=4.3$ Hz), 3.00 (3H, s), 3.22 (2H, t, $J=4.9$ Hz), 4.22 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 6.75-6.80 (2H, m), 7.16-7.30 (2H, m), 7.66 (1H, s).

IR (neat, cm^{-1}) ; 1702, 1689, 1498, 1255, 1186.

実施例 20

1-メチル-7-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 エチルエステル

4-(2-ホルミル-4-ニトロ-N-メチルアニリノ)酪酸を用いて、実施例 6 と同様に反応を行ったところ、黄色結晶の 1-メチル-7-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 エチルエステルを 72%の収率で得た。

mp. 113-114 °C.

Anal for $C_{14}H_{16}N_2O_4$.

Calcd: C, 60.86; H, 5.84; N, 10.14.

Found: C, 60.50; H, 5.84; N, 10.03.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , 300MHz) ; 1.32 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.86 (2H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 3.13 (3H, s), 3.35 (2H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 4.24 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.71 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 7.62 (1H, s), 8.01 (1H, dd, $J=9.3, 2.7\text{Hz}$), 8.22 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$).
IR (KBr, cm^{-1}); 1697, 1596, 1565, 1321, 1299, 1257, 1187.

実施例 21

7-[4-(ブトキシエトキシフェニル)]-1-プロピル-2,3-ジヒドロ-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 エチルエステル

4-[4-(ブトキシエトキシフェニル)-2-ホルミル-N-プロピルアニリノ]酪酸を用いて、実施例 14 と同様に反応を行ったところ、黄色油状物の 7-[4-(ブトキシエトキシフェニル)]-1-プロピル-2,3-ジヒドロ-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 エチルエステルを 76%の収率で得た。

EI-MS m/z : 451 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , 300MHz) ; 0.93-1.00 (6H, m), 1.34-1.45 (5H, m), 1.57-1.65 (2H, m), 1.72-1.78 (2H, m), 2.82-2.86 (2H, m), 3.28-3.35 (4H, m), 3.57 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.82 (2H, t, $J=4.7\text{Hz}$), 4.18 (2H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 4.29 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.00 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.41 (1H, dd, $J=8.6, 2.0\text{Hz}$), 7.51 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.53 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.77 (1H, s).

IR (neat, cm^{-1}); 1697, 1500, 1241, 1178.

実施例 22



4-(4-ブロモ-2-ホルミル-N-イソプロピルアニリノ)酪酸

N-イソプロピル-2-ピロリドンを用いて、実施例 11 と同様に反応を行ったところ、黄色結晶の 4-(4-ブロモ-2-ホルミル-N-イソプロピルアニリノ)酪酸を 22%の収率で得た。

5 mp. 96-98°C.

Anal for $C_{14}H_{18}NO_3Br$.

Calcd: C, 51.23; H, 5.53; N, 4.27; Br, 24.35.

Found: C, 51.01; H, 5.56; N, 4.22; Br, 24.61.

1H -NMR($CDCl_3$, δ , 300MHz) ; 1.11(6H, d, $J=6.6$ Hz), 1.71-1.77(2H, m),
10 2.35(2H, t, $J=7.1$ Hz), 3.15(2H, t, $J=6.7$ Hz), 3.27-3.33(1H, m), 7.11(1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.60(1H, dd, $J=8.6, 2.6$ Hz), 7.95(1H, d, $J=2.6$ Hz), 10.21(1H, s).
IR(KBr, cm^{-1}); 2969, 1700, 1675, 1473, 1213, 1178.

実施例 23

4-(4-ブロモ-2-ホルミル-N-シクロヘキシルアニリノ)酪酸

15 N-シクロヘキシル-2-ピロリドンを用いて、実施例 11 と同様に反応を行ったところ、褐色油状物の 4-(4-ブロモ-2-ホルミル-N-シクロヘキシルアニリノ)酪酸を 3%の収率で得た。

EI-MS m/z : 367(M^+).

1H -NMR($CDCl_3$, δ , 300MHz) ; 1.08-1.38(5H, m), 1.52-1.85(7H, m), 2.33(2H,
20 t, $J=7.0$ Hz), 2.74-2.88(1H, m), 3.20(2H, t, $J=7.3$ Hz), 7.12(1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.57(1H, dd, $J=8.7, 2.5$ Hz), 7.93(1H, d, $J=2.5$ Hz), 10.21(1H, s).
IR(neat, cm^{-1}); 2931, 2856, 1706, 1681, 1471.

実施例 24

4-(4-ブロモ-2-ホルミル-N-アリルアニリノ)酪酸

25 N-アリル-2-ピロリドンを用いて、実施例 11 と同様に反応を行ったところ、褐色油状物の 4-(4-ブロモ-2-ホルミル-N-アリルアニリノ)酪酸を 50%の収率で得た。

EI-MS m/z : 325(M^+).

1H -NMR($CDCl_3$, δ , 300MHz) ; 1.85(2H, tt, $J=7.1, 7.4$ Hz), 2.35(2H, t, $J=7.1$ Hz), 3.19(2H, t, $J=7.4$ Hz), 3.71(2H, d, $J=6.3$ Hz), 5.17-5.23(2H, m),

5. 73-5. 84 (1H, m), 7. 05 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 58 (1H, dd, J=8. 7, 2. 5Hz),
7. 90 (1H, d, J=2. 5Hz), 10. 24 (1H, s).

IR(neat, cm^{-1}); 2962, 1708, 1681, 1261, 1178.

実施例 25

5 4-[4-ブromo-2-ホルミル-N-(2-メトキシベンジル)アニリノ]酪酸

2-メトキシベンズアルデヒド (3. 0g) のメタノール (42ml) 溶液に 4-アミノ酪酸 (2. 3g) と 1N 水酸化ナトリウム (22ml) を加えた。コルベンをアルゴン置換した後、20%Pd-C(wet, 0. 3g) を加えた。コルベンを水素置換し、室温で 4 時間攪拌した。Pd-C を濾取した後、メタノール洗浄した。濾液に 6N 塩酸 (3. 7ml) 加えて、濃縮
10 乾固した。次いで DMSO 水 (29ml/15ml)、5-ブromo-4-フルオロベンズアルデヒド (2. 2g) と炭酸ナトリウム (4. 7g) を加え、加熱還流下で 5 時間攪拌した。室温に冷却後、6N 塩酸で約 pH=3. 5 に調製した。酢酸エチル抽出後、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラム精製 (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) した後、有効区分を濃縮し、褐色油状
15 物の 4-[4-ブromo-2-ホルミル-N-(2-メトキシベンジル)アニリノ]酪酸 (3. 5g、含量 90%、収率 70%) を得た。

FAB-MS m/z : 428 ($M^+ + Na$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , 300MHz) ; 1. 95 (2H, tt, J=7. 2, 6. 9Hz), 2. 35 (2H, t, J=7. 2Hz), 3. 16 (2H, t, J=6. 9Hz), 3. 66 (3H, s), 4. 28 (2H, s), 6. 79-6. 86 (2H, m), 6. 98-7. 06 (2H, m), 7. 25 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 53 (1H, dd, J=8. 7, 2. 5Hz),
20 7. 88 (1H, d, J=2. 5Hz), 10. 23 (1H, s).

IR(neat, cm^{-1}); 1706, 1671, 1475, 1245.

実施例 26

25 7-ブromo-1-イソプロピル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 エチルエステル

4-(4-ブromo-2-ホルミル-N-イソプロピルアニリノ)酪酸を用いて、実施例 14 と同様に反応を行ったところ、褐色油状物の 7-ブromo-1-イソプロピル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 エチルエステルを 73%の収率で得た。

EI-MS m/z : 337 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , 300MHz); 1.23 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.34 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.75-2.78 (2H, m), 3.12-3.15 (2H, m), 3.94-4.02 (1H, m), 4.25 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.70 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.24 (1H, dd, $J=8.9, 2.4\text{Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.54 (1H, s).

5 IR (neat, cm^{-1}); 1698, 1492, 1251, 1213, 1184.

実施例 27

7-ブロモ-1-シクロヘキシル-2,3-ジヒドロ-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 エチルエステル

4-(4-ブロモ-2-ホルミル-N-シクロヘキシルアニリノ)酪酸を用いて、実施例
10 14 と同様に反応を行ったところ、黄色結晶の 7-ブロモ-1-シクロヘキシル-2,3-ジヒドロ-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 エチルエステルを 44%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , 300MHz); 1.33 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.14-2.04 (10H, m), 2.73 (2H, m), 3.19 (2H, m), 3.49 (1H, m), 4.24 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.21 (1H, dd, $J=8.9, 2.3\text{Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.53 (1H, s).

15 IR (KBr, cm^{-1}); 2929, 1695, 1488, 1253, 1240.

実施例 28

1-アリル-7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 メチルエステル

20 4-(4-ブロモ-2-ホルミル-N-アリルアニリノ)酪酸を用いて、実施例 14 と同様に反応を行ったところ、黄色結晶の 1-アリル-7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 メチルエステルを 50%の収率で得た。

mp. 51-53°C.

Anal for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{Br}$.

25 Calcd: C, 55.92; H, 5.01; N, 4.35; Br, 24.80.

Found: C, 55.84; H, 4.94; N, 4.19; Br, 24.80.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , 300MHz); 2.78 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 3.21 (2H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 3.80 (3H, s), 3.90 (2H, m), 5.21 (1H, d, $J=15.3\text{Hz}$), 5.25 (1H, d, $J=10.2\text{Hz}$), 5.58 (1H, m), 6.68 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.22 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 7.43 (1H,

d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.58(1H, s).

IR(KBr, cm^{-1}): 1698, 1496, 1265, 1238, 1176.

実施例 29

7-ブロモ-1-(2-メトキシベンジル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンズアゼピン-4-カルボン

5 酸 エチルエステル

4-[4-ブロモ-2-ホルミル-N-(2-メトキシベンジル)アニリノ]酪酸を用いて、実施例 14 と同様に反応を行ったところ、黄色油状物の 7-ブロモ-1-(2-メトキシベンジル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 エチルエステルを 90% の収率で得た。

10 EI-MS m/z : 415 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , 300MHz) ; 1.30(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.77(2H, m), 3.26(2H, m), 3.84(3H, s), 4.23(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.47(2H, s), 6.57(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.86-6.91(2H, m), 7.03(1H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 7.13(1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 7.26(1H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 7.43(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.60(1H, s).

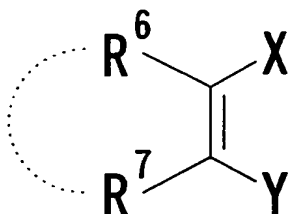
15 IR(neat, cm^{-1}): 1697, 1488, 1240, 1176.

産業上の利用可能性

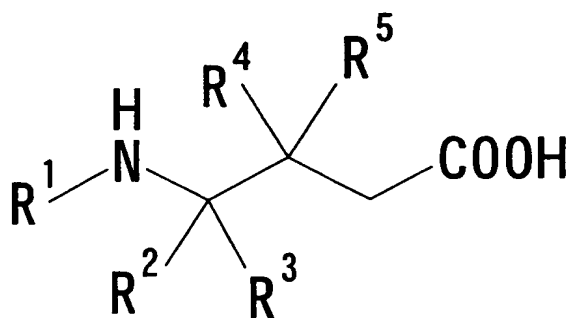
本願発明により、短工程で、安全に、しかも大量合成に適した方法で 2,3-ジヒドロアゼピン誘導体を製造することが可能である。

請求の範囲

1. 式



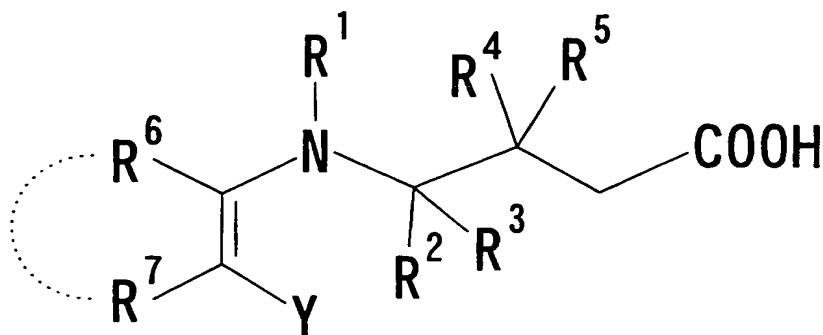
- 5 [式中、Xはハロゲン原子を示し、Yは電子吸引基を示し、R⁶およびR⁷はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、R⁶とR⁷は環を形成してもよい。]で表される化合物またはその塩と式



10

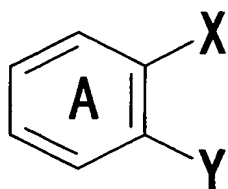
- [式中、R¹は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基または置換スルホニル基を示し、R²、R³、R⁴およびR⁵はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、R¹とR²、R¹とR⁴、R²とR³、R⁴とR⁵またはR²とR⁴は環を形成してもよい。] で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする、式
- 15

46

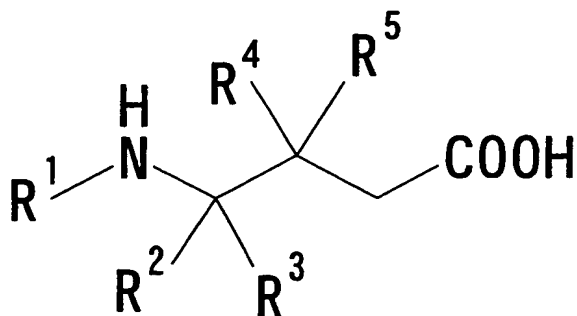


〔式中、各記号は前記と同意義〕で表される化合物またはその塩の製造法。

2. Yが置換されていてもよいアシル基である請求項1記載の製造法。
3. R²、R³、R⁴およびR⁵が水素原子である請求項1記載の製造法。
4. R¹が置換されていてもよい炭化水素基である請求項1記載の製造法。
5. 式



〔式中、Xはハロゲン原子を示し、Yは電子吸引基を示し、環Aは置換されていてもよいベンゼン環を示す。〕で表される化合物またはその塩と式

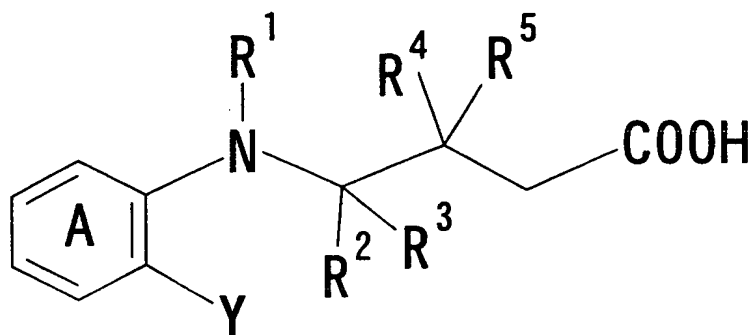


10

〔式中、R¹は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基または置換スルホニル基を示し、R²、R³、R⁴およびR⁵はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、R¹とR²、R¹とR⁴、R²とR³、R⁴とR⁵またはR²とR⁴は環を形成してもよい。〕で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする、式

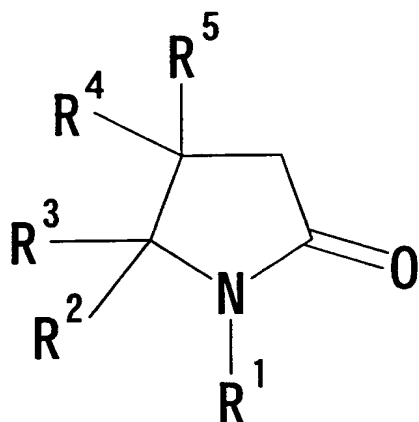
15

47

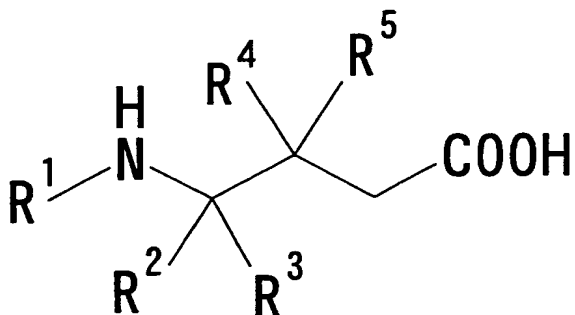


[式中、各記号は前記と同意義] で表される化合物またはその塩の製造法。

6. 式

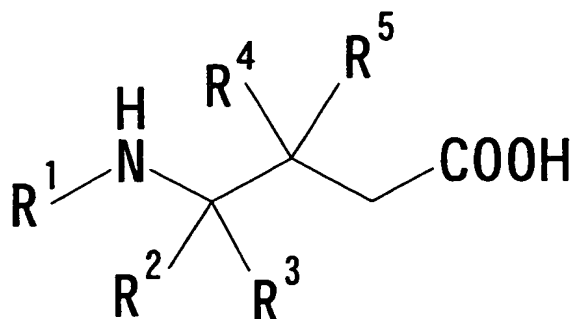


- 5 [式中、各記号は請求項 1 記載と同意義を示す] で表される化合物またはその塩を加水分解することにより得られる、式

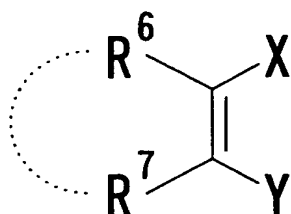


[式中、各記号は請求項 1 記載と同意義を示す] で表される化合物またはその塩を用いることを特徴とする請求項 1 記載の製造法。

10 7. 式

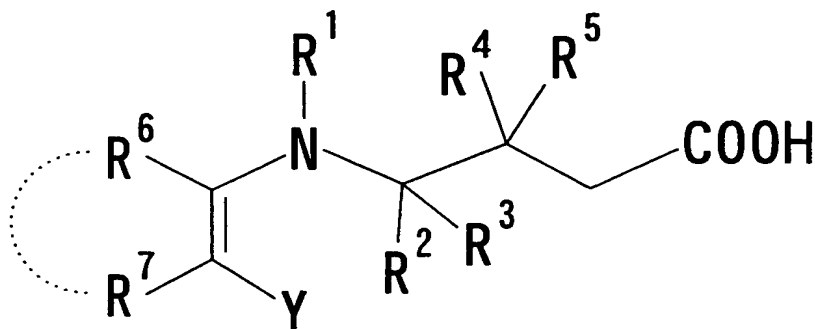


〔式中、各記号は請求項 1 記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩を単離することなく、式



- 5 〔式中、各記号は請求項 1 記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩との反応に付すことを特徴とする請求項 6 記載の製造法。

8. 式



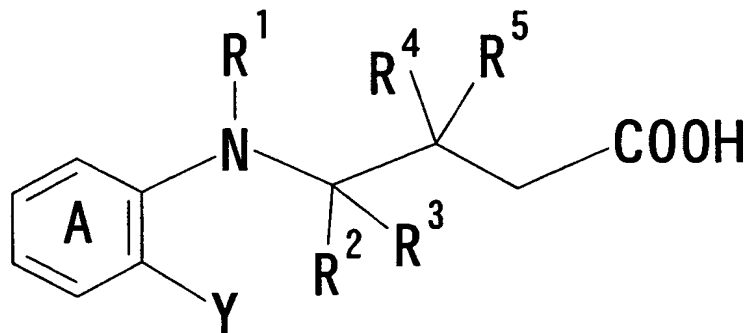
- 〔式中、Yは電子吸引基を示し、R¹は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基または置換スルホニル基を示し、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、R¹とR²、R¹とR⁴、R²とR³、R⁴とR⁵、R²とR⁴またはR⁶とR⁷は環を形成してもよい。〕で表される化合物またはその塩。
- 10
- 15

9. Yが置換されていてもよいアシル基である請求項 8 記載の化合物。

10. R^2 , R^3 , R^4 および R^5 が水素原子である請求項8記載の化合物。

11. R^1 が置換されていてもよい炭化水素基である請求項8記載の化合物。

12. 式



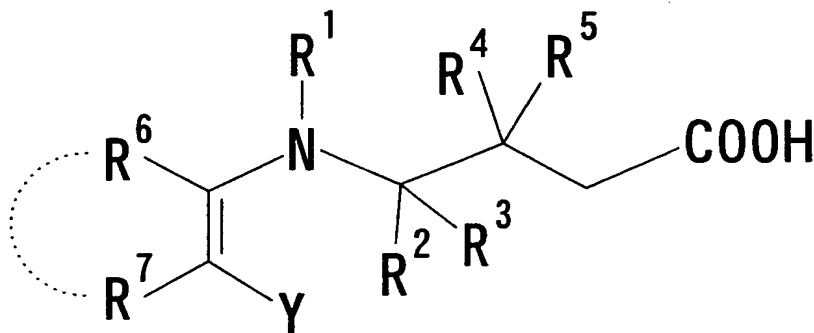
5 [式中、Yは電子吸引基を示し、環Aは置換されていてもよいベンゼン環を示し、 R^1 は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基または置換スルホニル基を示し、 R^2 , R^3 , R^4 および R^5 はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 R^1 と R^2 , R^1 と R^4 , R^2 と R^3 , R^4 と R^5 または R^2 と R^4 は環を形成してもよい。] で表される化合物またはその塩。

13. Yが置換されていてもよいアシル基である請求項12記載の化合物。

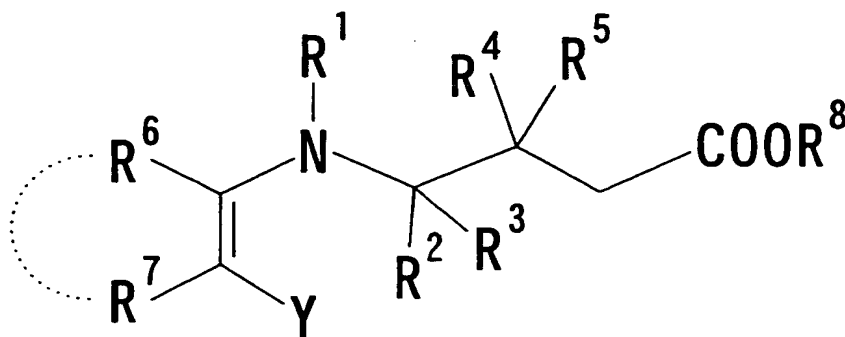
14. R^2 , R^3 , R^4 および R^5 が水素原子である請求項12記載の化合物。

15. R^1 が置換されていてもよい炭化水素基である請求項12記載の化合物。

16. 請求項1記載の製造法により得られる式

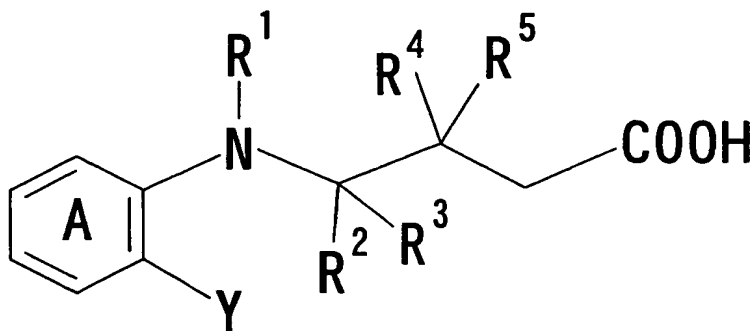


[式中、各記号は請求項1記載と同意義] で表される化合物またはその塩をエステル化反応に付すことを特徴とする、式

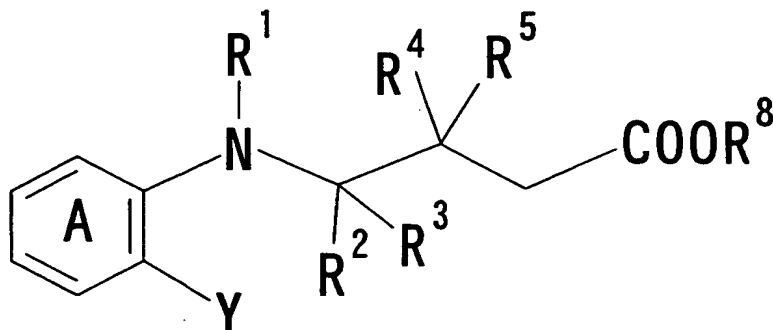


〔式中、R⁸は置換されていてもよい炭化水素基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩の製造法。

17. Yが置換されていてもよいアシル基である請求項16記載の製造法。
18. R²、R³、R⁴およびR⁵が水素原子である請求項16記載の製造法。
19. R¹が置換されていてもよい炭化水素基である請求項16記載の製造法。
20. 請求項5記載の製造法により得られる式



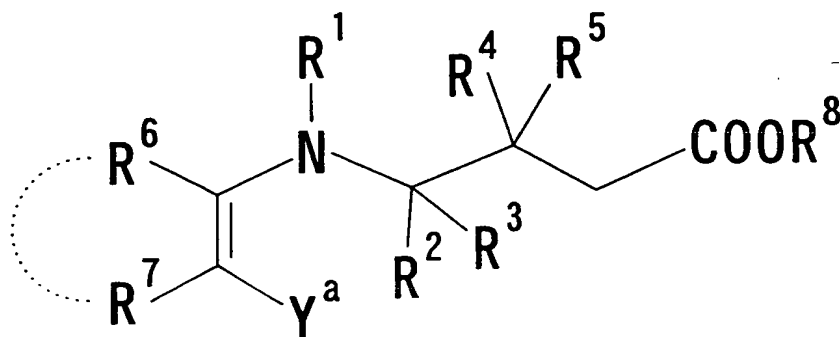
- 〔式中、各記号は請求項5記載と同意義〕で表される化合物またはその塩をエステル化反応に付すことを特徴とする、式



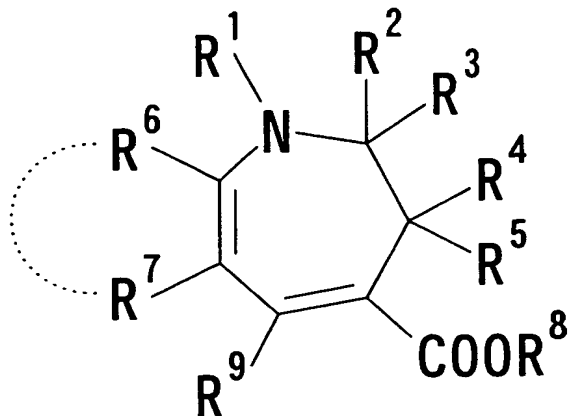
〔式中、R⁸は置換されていてもよい炭化水素基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩の製造法。

21. 請求項16記載の製造法により得られる式

51



[式中、 Y^a は式 $-COR^9$ (式中、 R^9 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)で表される基を示し、その他の記号は請求項 16 記載と同意義を示す] で表される化合物またはその塩を閉環反応に付すことを特徴とする、式



5

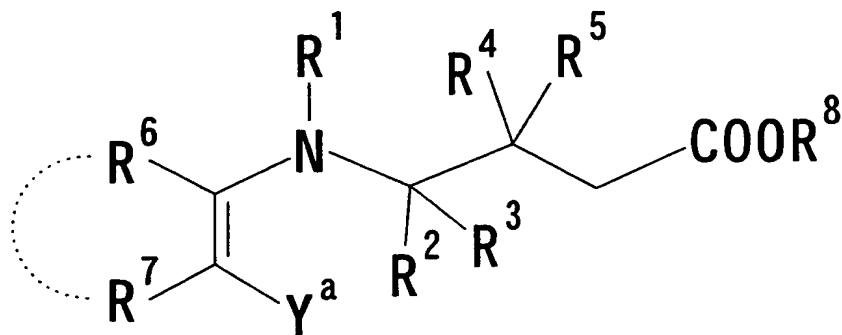
[式中、 R^9 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す] で表される化合物またはその塩の製造法。

22. R^9 が水素原子である請求項 21 記載の製造法。

23. R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 が水素原子である請求項 21 記載の製造法。

10 24. R^1 が置換されていてもよい炭化水素基である請求項 21 記載の製造法。

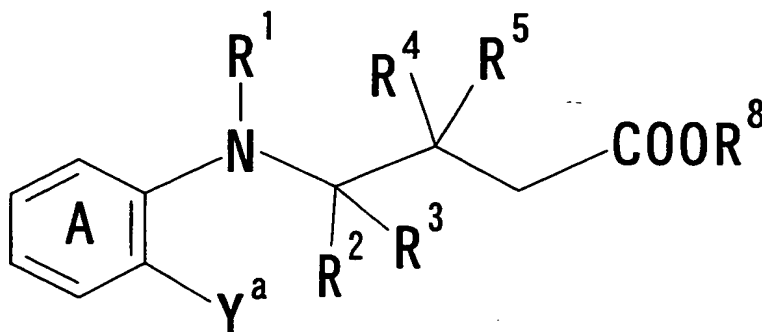
25. 請求項 16 記載の製造法により得られる式



[式中、 Y^a は式 $-COR^9$ (式中、 R^9 は水素原子または置換されていてもよい炭化水

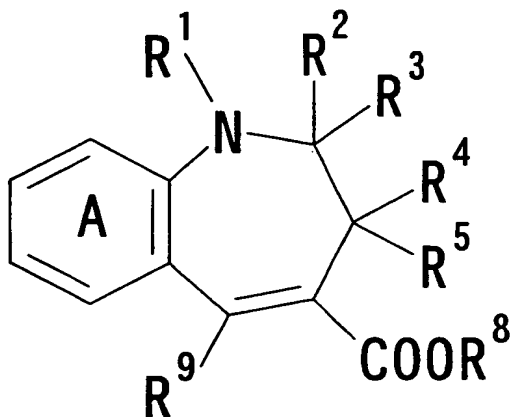
素基を示す)で表される基を示し、その他の記号は請求項 16 記載と同意義を示す] で表される化合物またはその塩を単離することなく閉環反応に付すことを特徴とする請求項 21 記載の製造法。

26. 請求項 20 記載の製造法により得られる式



5

[式中、 Y^a は式 $-\text{COR}^9$ (式中、 R^9 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)で表される基を示し、その他の記号は請求項 20 記載と同意義を示す] で表される化合物またはその塩を閉環反応に付すことを特徴とする、式



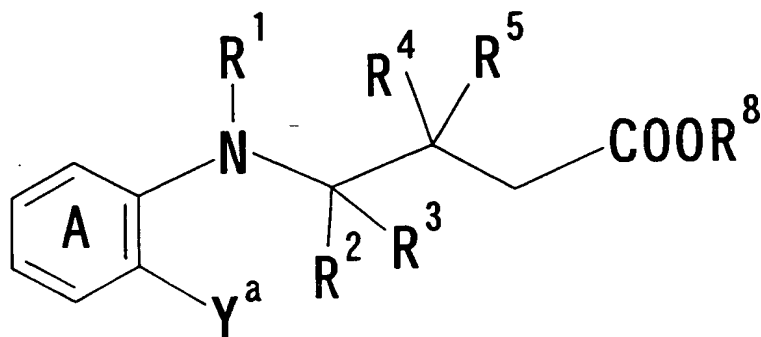
10 [式中、 R^9 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す] で表される化合物またはその塩の製造法。

27. R^9 が水素原子である請求項 26 記載の製造法。

28. R^2 , R^3 , R^4 および R^5 が水素原子である請求項 26 記載の製造法。

29. R^1 が置換されていてもよい炭化水素基である請求項 26 記載の製造法。

15 30. 請求項 20 記載の製造法により得られる式



[式中、Y^aは式 -COR⁹ (式中、R⁹は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)で表される基を示し、その他の記号は請求項 20 記載と同意義を示す] で表される化合物またはその塩を単離することなく閉環反応に付すことを特
5 徴とする請求項 26 記載の製造法。



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06012

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07C229/18, 227/14, C07D223/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07C229/00, 227/00, C07D223/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO, 99/32100, A2 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 01 July, 1999 (01.07.99) & JP, 2000-128782, A & US, 6096780, A	8-30 1-7
X Y	WO, 99/32468, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 01 July, 1999 (01.07.99) & JP, 11-263764, A & EP, 1040103, A1	8-30 1-7
X Y	R.K.RUSSELL et al., "Synthesis and renal vasodilator activity of substituted [4-alkyl(aryl)-2- oxoquinazolin-1-yl]alkanoic acids", Eur. J. Med. Chem., 1992, Vol.27, No.3, pp.277-284	8-15 1-7
X Y	EP, 138492, A2 (Ortho Pharmaceutical Co.), 24 April, 1985 (24.04.85) & JP, 60-92275, A	8-15 1-7
X Y	US, 3632636, A (American Home Products Co.), 04 January, 1972 (04.01.72) (Family: none)	8-15 1-7
Y	EP, 237918, A1 (Hoechst AG), 23 September, 1987 (23.09.87)	1-7



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not

considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
14 November, 2000 (14.11.00)

Date of mailing of the international search report
28 November, 2000 (28.11.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06012**C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	& JP, 62-221658, A EP, 126294, A1 (Duphar Int Res BV), 28 November, 1984 (28.11.84) & JP, 59-206340, A	1-7

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO0/06012

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C229/18, 227/14, C07D223/16

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C229/00, 227/00, C07D223/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CA (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	WO, 99/32100, A2 (Takeda Chemical Industries, Ltd.) 1.7月.1999 (01.07.99) & JP, 2000-128782, A & US, 6096780, A	8-30 1-7
X Y	WO, 99/32468, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.) 1.7月.1999 (01.07.99) & JP, 11-263764, A & EP, 1040103, A1	8-30 1-7
X Y	R. K. RUSSELL et al. "Synthesis and renal vasodilator activity of substituted [4-alkyl(aryl)-2-oxoquinazolin-1-yl]alkanoic acids", Eur. J. Med. Chem., 1992, 第27巻, 第3号, p. 277-284	8-15 1-7

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14.11.00

国際調査報告の発送日

28.11.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

前田 憲彦

印

4H

8318

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	EP, 138492, A2 (Ortho Pharmaceutical Co.) 24. 4月. 1985 (24. 04. 85) & JP, 60-92275, A	8-15 1-7
X Y	US, 3632636, A (American Home Products Co.) 4. 1月. 1972 (04. 01. 72) (ファミリーなし)	8-15 1-7
Y	EP, 237918, A1 (Hoechst AG) 23. 9月. 1987 (23. 09. 87) & JP, 62-221658, A	1-7
Y	EP, 126294, A1 (Duphar Int Res BV) 28. 11月. 1984 (28. 11. 84) & JP, 59-206340, A	1-7

担当者	G・M	Pat・M	部長
-----	-----	-------	----



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

TAKAHASHI, Shuichi
Osaka Plant of Takeda Chemical
Industries, Ltd.
17-85, Jusohonmachi 2-chome
Yodogawa-ku
Osaka-shi
Osaka 532-0024
JAPON

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 03 November 2000 (03.11.00)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 2645WO0P	
International application No. PCT/JP00/06012	
International publication date (day/month/year) Not yet published	
International filing date (day/month/year) 05 September 2000 (05.09.00)	Priority date (day/month/year) 06 September 1999 (06.09.99)
Applicant TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. et al	

- The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
- An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
06 Sept 1999 (06.09.99)	11/252334	JP	20 Octo 2000 (20.10.00)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Cornettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Khemais BRAHMI

Telephone No. (41-22) 338.83.38

12

担当	係長	課長	部長



PCT



PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

TAKAHASHI, Shuichi
Osaka Plant of Takeda Chemical
Industries, Ltd.
17-85, Jusohonmachi 2-chome
Yodogawa-ku
Osaka-shi
Osaka 532-0024
JAPON

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

Date of mailing (day/month/year) 15 March 2001 (15.03.01)		IMPORTANT NOTICE	
Applicant's or agent's file reference 2645WO0P			
International application No. PCT/JP00/06012	International filing date (day/month/year) 05 September 2000 (05.09.00)	Priority date (day/month/year) 06 September 1999 (06.09.99)	
Applicant TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. et al			

- Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:
AU, KR, US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

- The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE, AG, AL, AM, AP, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EA, EE, EP, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, MZ, NO, NZ, OA, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UZ, VN, YU, ZA

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

- Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on
15 March 2001 (15.03.01) under No. WO 01/17947

REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer J. Zahra Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

TAKAHASHI, Shuichi
Osaka Plant of Takeda Chemical
Industries, Ltd.
17-85, Jusohonmachi 2-chome
Yodogawa-ku
Osaka-shi
Osaka 532-0024
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 15 March 2001 (15.03.01)		
Applicant's or agent's file reference 2645WOOP		IMPORTANT INFORMATION
International application No. PCT/JP00/06012	International filing date (day/month/year) 05 September 2000 (05.09.00)	Priority date (day/month/year) 06 September 1999 (06.09.99)
Applicant TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. et al		

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

AP :GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW
EP :AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE
National :AU,BG,CA,CN,CZ,IL,JP,KR,MN,NO,NZ,PL,RO,RU,SK,US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

EA :AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM
OA :BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG
National :AE,AG,AL,AM,AZ,BA,BB,BR,BY,BZ,CR,CU,DM,DZ,EE,GD,GE,HR,HU,ID,IN,
IS,KG,KZ,LC,LK,LR,LT,LV,MA,MD,MG,MK,MX,MZ,SG,SI,TJ,TM,TR,TT,UA,UZ,VN,YU,
ZA

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3)(b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into the European regional phase is postponed until 31 months from the priority date for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer: J. Zahra Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	--

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
[PCT36条及びPCT規則70]

出願人又は代理人 の書類記号 2645WOOP	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO0/06012	国際出願日 (日.月.年) 05.09.00	優先日 (日.月.年) 06.09.99
国際特許分類 (IPC) Int. Cl ⁷ C07C229/18, C07C227/14, C07D223/16		
出願人 (氏名又は名称) 武田薬品工業株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条（PCT36条）の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 3 ページからなる。
- ☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
この附属書類は、全部で ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
- I ☒ 国際予備審査報告の基礎
- II ☐ 優先権
- III ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
- IV ☐ 発明の単一性の欠如
- V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- VI ☐ ある種の引用文献
- VII ☐ 国際出願の不備
- VIII ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 11.10.00	国際予備審査報告を作成した日 22.05.01	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 前田 憲彦 印	4H 8318
電話番号 03-3581-1101 内線 3443		



I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- | | | | | | |
|--------------------------|------------|---|-------|--------|----------------------|
| <input type="checkbox"/> | 明細書 | 第 | _____ | ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| | 明細書 | 第 | _____ | ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| | 明細書 | 第 | _____ | ページ、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> | 請求の範囲 | 第 | _____ | 項、 | 出願時に提出されたもの |
| | 請求の範囲 | 第 | _____ | 項、 | PCT19条の規定に基づき補正されたもの |
| | 請求の範囲 | 第 | _____ | 項、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| | 請求の範囲 | 第 | _____ | 項、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> | 図面 | 第 | _____ | ページ/図、 | 出願時に提出されたもの |
| | 図面 | 第 | _____ | ページ/図、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| | 図面 | 第 | _____ | ページ/図、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> | 明細書の配列表の部分 | 第 | _____ | ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| | 明細書の配列表の部分 | 第 | _____ | ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| | 明細書の配列表の部分 | 第 | _____ | ページ、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)という翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)という国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3という翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならない、本報告に添付する。)



V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)

請求の範囲

1-7

有

請求の範囲

8-30

無

進歩性(IS)

請求の範囲

有

請求の範囲

1-30

無

産業上の利用可能性(IA)

請求の範囲

1-30

有

請求の範囲

無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

文献1. WO, 99/32100, A2(Takeda Chemical Industries, Ltd.)1.7月.1999 (01.07.99)

文献2. WO, 99/32468, A1(Takeda Chemical Industries, Ltd.)1.7月.1999 (01.07.99)

文献3. R.K.RUSSELL et al. "Synthesis and renal vasodilator activity of substituted [4-alkyl(aryl)-2-oxoquinazolin-1-yl]alkanoic acids", Eur. J. Med. Chem., 1992, 第27巻, 第3号, p. 277-284

文献4. EP, 138492, A2(Ortho Pharmaceutical Co.)24.4月.1985(24.04.85)

文献5. US, 3632636, A(American Home Products Co.)4.1月.1972(04.01.72)

文献6. EP, 237918, A1(Hoechst AG)23.9月.1987(23.09.87)

文献7. EP, 126294, A1(Duphar Int Res BV)28.11月.1984(28.11.84)

請求の範囲1-7について

国際調査報告で示された文献1-7により進歩性を有しない。

文献1-5には4-(2-アシルアニリノ)酪酸誘導体が、文献6, 7にはハロゲン化ベンゼンとアミノアルカン酸との反応によるアニリノアルカン酸の製造方法が記載されているから、当該方法を用いて上記の酪酸誘導体を製造することは当業者が容易になし得る。

請求の範囲8-15について

国際調査報告で示された文献1-5により新規性及び進歩性を有しない。

文献1-5には4-(2-アシルアニリノ)酪酸誘導体が記載されている。また、アゼピン化合物の原料化合物として上記の酪酸誘導体と類似の化合物を想到することは当業者が容易になし得る。

請求の範囲16-30について

国際調査報告で示された文献1, 2により新規性及び進歩性を有しない。

文献1, 2には4-(2-アシルアニリノ)酪酸誘導体を閉環反応させて2, 3-ジヒドロ-1-ベンズアゼピン誘導体を製造する方法が記載されている。また、同様に類似した化合物を製造することは当業者が容易になし得る。

担当者	G・M		Pat・M	部長
PATENT COOPERATION TREATY				



From the INTERNATIONAL BUREAU

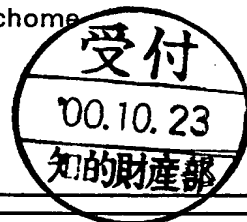
PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

To:

TAKAHASHI, Shuichi
Osaka Plant of Takeda Chemical
Industries, Ltd.
17-85, Jusohonmachi 2-chome
Yodogawa-ku
Osaka-shi
Osaka 532-0024
JAPON



Date of mailing (day/month/year) 22 September 2000 (22.09.00)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 2645WOOP	International application No. PCT/JP00/06012

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. (for all designated States except US)
IKEMOTO, Tomomi et al (for US)

International filing date : 05 September 2000 (05.09.00)
Priority date(s) claimed : 06 September 1999 (06.09.99)
Date of receipt of the record copy
by the International Bureau : 18 September 2000 (18.09.00)
List of designated Offices :

AP : GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW
EA : AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM
EP : AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE
OA : BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG
National : AE,AG,AL,AM,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CN,CR,CU,CZ,DM,DZ,EE,GD,GE,HR,HU,
ID,IL,IN,IS,JP,KG,KR,KZ,LC,LK,LR,LT,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MX,MZ,NO,NZ,PL,RO,RU,SG,SI,
SK,TJ,TM,TR,TT,UA,US,UZ,VN,YU,ZA

ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

- ☒ time limits for entry into the national phase
☒ confirmation of precautionary designations
☒ requirements regarding priority documents

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer:

Shinji IGARASHI

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Telephone No. (41-22) 338.83.38

INFORMATION ON TIME LIMITS FOR ENTERING THE NATIONAL PHASE

The applicant is reminded that the "national phase" must be entered before each of the designated Offices indicated in the Notification of Receipt of Record Copy (Form PCT/IB/301) by paying national fees and furnishing translations, as prescribed by the applicable national laws.

The time limit for performing these procedural acts is **20 MONTHS** from the priority date or, for those designated States which the applicant elects in a demand for international preliminary examination or in a later election, **30 MONTHS** from the priority date, provided that the election is made before the expiration of 19 months from the priority date. Some designated (or elected) Offices have fixed time limits which expire even later than 20 or 30 months from the priority date. In other Offices an extension of time or grace period, in some cases upon payment of an additional fee, is available.

In addition to these procedural acts, the applicant may also have to comply with other special requirements applicable in certain Offices. **It is the applicant's responsibility** to ensure that the necessary steps to enter the national phase are taken in a timely fashion. Most designated Offices do not issue reminders to applicants in connection with the entry into the national phase.

For detailed information about the procedural acts to be performed to enter the national phase before each designated Office, the applicable time limits and possible extensions of time or grace periods, and any other requirements, see the relevant Chapters of Volume II of the PCT Applicant's Guide. Information about the requirements for filing a demand for international preliminary examination is set out in Chapter IX of Volume I of the PCT Applicant's Guide.

GR and ES became bound by PCT Chapter II on 7 September 1996 and 6 September 1997, respectively, and may, therefore, be elected in a demand or a later election filed on or after 7 September 1996 and 6 September 1997, respectively, regardless of the filing date of the international application. (See second paragraph above.)

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

CONFIRMATION OF PRECAUTIONARY DESIGNATIONS

This notification lists only specific designations made under Rule 4.9(a) in the request. It is important to check that these designations are correct. Errors in designations can be corrected where precautionary designations have been made under Rule 4.9(b). The applicant is hereby reminded that any precautionary designations may be confirmed according to Rule 4.9(c) before the expiration of 15 months from the priority date. If it is not confirmed, it will automatically be regarded as withdrawn by the applicant. There will be no reminder and no invitation. Confirmation of a designation consists of the filing of a notice specifying the designated State concerned (with an indication of the kind of protection or treatment desired) and the payment of the designation and confirmation fees. Confirmation must reach the receiving Office within the 15-month time limit.

REQUIREMENTS REGARDING PRIORITY DOCUMENTS

For applicants who have not yet complied with the requirements regarding priority documents, the following is recalled.

Where the priority of an earlier national, regional or international application is claimed, the applicant must submit a copy of the said earlier application, certified by the authority with which it was filed ("the priority document") to the receiving Office (which will transmit it to the International Bureau) or directly to the International Bureau, before the expiration of 16 months from the priority date, provided that any such priority document may still be submitted to the International Bureau before that date of international publication of the international application, in which case that document will be considered to have been received by the International Bureau on the last day of the 16-month time limit (Rule 17.1(a)).

Where the priority document is issued by the receiving Office, the applicant may, instead of submitting the priority document, request the receiving Office to prepare and transmit the priority document to the International Bureau. Such request must be made before the expiration of the 16-month time limit and may be subjected by the receiving Office to the payment of a fee (Rule 17.1(b)).

If the priority document concerned is not submitted to the International Bureau or if the request to the receiving Office to prepare and transmit the priority document has not been made (and the corresponding fee, if any, paid) within the applicable time limit indicated under the preceding paragraphs, any designated State may disregard the priority claim, provided that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Where several priorities are claimed, the priority date to be considered for the purposes of computing the 16-month time limit is the filing date of the earliest application whose priority is claimed.

特許協力条約に基づく国際出願

願 書

出願人は、この国際出願が特許協力条約に従って処理されることを請求する。

国際出願番号	受理官庁記入欄
国際出願日	
(受付印)	

出願人又は代理人の書類記号
(希望する場合、最大12字)

2645WO0P

第 I 欄 発明の名称

2, 3-ジヒドロアゼピン化合物の製造法

第 II 欄 出願人

氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

武田薬品工業株式会社
TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.
〒541-0045 日本国大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi,
OSAKA 541-0045 JAPAN

☐ この欄に記載した者は、
発明者でもある。

電話番号:

ファクシミリ番号:

加入電信番号:

国籍 (国名): 日本国 Japan

住所 (国名): 日本国 Japan

この欄に記載した者は、次の
指定国についての出願人である:

☐ すべての指定国

☒ 米国を除くすべての指定国

☐ 米国のみ

☐ 追記欄に記載した指定国

第 III 欄 その他の出願人又は発明者

氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

池本朋己 IKEMOTO Tomomi
〒665-0815 日本国兵庫県宝塚市山本丸橋2丁目11番地の5
11-5, Yamatomarubashi 2-chome, Takarazuka-shi,
HYOGO 665-0815 JAPAN

この欄に記載した者は、
次に該当する:

☐ 出願人のみである。

☒ 出願人及び発明者である。

☐ 発明者のみである。
(ここにレ印を付したときは、
以下に記入しないこと)

国籍 (国名): 日本国 Japan

住所 (国名): 日本国 Japan

この欄に記載した者は、次の
指定国についての出願人である:

☐ すべての指定国

☐ 米国を除くすべての指定国

☒ 米国のみ

☐ 追記欄に記載した指定国

☒ その他の出願人又は発明者が続葉に記載されている。

第 IV 欄 代理人又は共通の代表者、通知のあて名

次に記載された者は、国際機関において出願人のために行動する:

☒ 代理人

☐ 共通の代表者

氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

11404 弁理士 高橋秀一 TAKAHASHI Shuichi
11045 弁理士 内山務 UCHIYAMA Tsutomu

電話番号:

03-3278-2235

ファクシミリ番号:

03-3278-2222

加入電信番号:

〒532-0024 日本国大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号
武田薬品工業株式会社大阪工場内
c/o Osaka Plant of TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.
17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi,
OSAKA 532-0024 JAPAN

☐ 通知のためのあて名: 代理人又は共通の代表者が選任されておらず、上記枠内に特に通知が送付されるあて名を記載している場合は、レ印を付す

第Ⅲ欄の続き その他の出願人又は発明者

この続葉を使用しないときは、この用紙を願書に含めないこと。

氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載;法人は公式の完全な名称を記載;あて名は郵便番号及び国名も記載)

伊藤達也 ITO Tatsuya
〒639-0264 日本国奈良県香芝市今泉1214番地
旭ヶ丘区画整理地内117. 1-7
117.1-7 Asahigaoka-Kukakuseirichinai, 1214 Imaizumi, Kashiba-shi,
NARA 639-0264 JAPAN

この欄に記載した者は、次に該当する:

- ☐ 出願人のみである。
☒ 出願人及び発明者である。
☐ 発明者のみである。
(ここにレ印を付したときは、以下に記入しないこと)

国籍 (国名): 日本国 Japan

住所 (国名): 日本国 Japan

この欄に記載した者は、次の指定国についての出願人である: ☐ すべての指定国 ☐ 米国を除くすべての指定国 ☒ 米国のみ ☐ 追記欄に記載した指定国

氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載;法人は公式の完全な名称を記載;あて名は郵便番号及び国名も記載)

西口敦子 NISHIGUCHI Atsuko
〒664-0883 日本国兵庫県伊丹市南鈴原3丁目151番地
151, Minamisuzuhara 3-chome, Itami-shi, HYOGO 664-0883 JAPAN

この欄に記載した者は、次に該当する:

- ☐ 出願人のみである。
☒ 出願人及び発明者である。
☐ 発明者のみである。
(ここにレ印を付したときは、以下に記入しないこと)

国籍 (国名): 日本国 Japan

住所 (国名): 日本国 Japan

この欄に記載した者は、次の指定国についての出願人である: ☐ すべての指定国 ☐ 米国を除くすべての指定国 ☒ 米国のみ ☐ 追記欄に記載した指定国

氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載;法人は公式の完全な名称を記載;あて名は郵便番号及び国名も記載)

富松公典 TOMIMATSU Kiminori
〒562-0034 日本国大阪府箕面市西宿2丁目12番
12-A1002号
12-12-A1002, Nishijuku 2-chome, Minoo-shi,
OSAKA 562-0034 JAPAN

この欄に記載した者は、次に該当する:

- ☐ 出願人のみである。
☒ 出願人及び発明者である。
☐ 発明者のみである。
(ここにレ印を付したときは、以下に記入しないこと)

国籍 (国名): 日本国 Japan

住所 (国名): 日本国 Japan

この欄に記載した者は、次の指定国についての出願人である: ☐ すべての指定国 ☐ 米国を除くすべての指定国 ☒ 米国のみ ☐ 追記欄に記載した指定国

氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載;法人は公式の完全な名称を記載;あて名は郵便番号及び国名も記載)

この欄に記載した者は、次に該当する:

- ☐ 出願人のみである。
☐ 出願人及び発明者である。
☐ 発明者のみである。
(ここにレ印を付したときは、以下に記入しないこと)

国籍 (国名):

住所 (国名):

この欄に記載した者は、次の指定国についての出願人である: ☐ すべての指定国 ☐ 米国を除くすべての指定国 ☐ 米国のみ ☐ 追記欄に記載した指定国

☐ その他の出願人又は発明者が他の続葉に記載されている。

第Ⅴ欄 国の指定

規則 4. 9(a)の規定に基づき次の指定を行う（該当の口にレ印を付すこと；少なくとも1つの口にレ印を付すこと）。

広域特許

- ☒ **AP** **ARIPO特許**：GH ガーナ Ghana, GM ガンビア Gambia, KE ケニア Kenya, LS レソト Lesotho, MW マラウイ Malawi, SD スーダン Sudan, SL シエラ・レオネ Sierra Leone, SZ スワジランド Swaziland, TZ タンザニア United Republic of Tanzania, UG ウガンダ Uganda, ZW ジンバブエ Zimbabwe, 及びハラレプロトコルと特許協力条約の締約国である他の国
- ☒ **EA** **ユーラシア特許**：AM アルメニア Armenia, AZ アゼルバイジャン Azerbaijan, BY ベラルーシ Belarus, KG キルギス Kyrgyzstan, KZ カザフスタン Kazakhstan, MD モルドヴァ Republic of Moldova, RU ロシア Russian Federation, TJ タジキスタン Tajikistan, TM トルクメニスタン Turkmenistan, 及びユーラシア特許条約と特許協力条約の締約国である他の国
- ☒ **EP** **ヨーロッパ特許**：AT オーストリア Austria, BE ベルギー Belgium, CH and LI スイス及びリヒテンシュタイン Switzerland and Liechtenstein, CY キプロス Cyprus, DE ドイツ Germany, DK デンマーク Denmark, ES スペイン Spain, FI フィンランド Finland, FR フランス France, GB 英国 United Kingdom, GR ギリシャ Greece, IE アイルランド Ireland, IT イタリア Italy, LU ルクセンブルグ Luxembourg, MC モナコ Monaco, NL オランダ Netherlands, PT ポルトガル Portugal, SE スウェーデン Sweden, 及びヨーロッパ特許条約と特許協力条約の締約国である他の国
- ☒ **OA** **OAPI特許**：BF ブルキナ・ファソ Burkina Faso, BJ ベナン Benin, CF 中央アフリカ Central African Republic, CG コンゴ Congo, CI コートジボアール Côte d'Ivoire, CM カメルーン Cameroon, GA ガボン Gabon, GN ギニア Guinea, GW ギニア・ビサウ Guinea-Bissau, ML マリ Mali, MR モーリタニア Mauritania, NE ニジェール Niger, SN セネガル Senegal, TD チャド Chad, TG トーゴ Togo, 及びアフリカ知的財産機構のメンバー国と特許協力条約の締約国である他の国（他の種類の保護又は取扱いを求める場合には点線の上に記載する）

国内特許（他の種類の保護又は取扱いを求める場合には点線の上に記載する）

- | | |
|--|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> AE アラブ首長国連邦 United Arab Emirates | <input type="checkbox"/> LU ルクセンブルグ Luxembourg |
| <input type="checkbox"/> AL アルバニア Albania | <input checked="" type="checkbox"/> LV ラトヴィア Latvia |
| <input type="checkbox"/> AM アルメニア Armenia | <input checked="" type="checkbox"/> MA モロッコ Morocco |
| <input type="checkbox"/> AT オーストリア Austria | <input checked="" type="checkbox"/> MD モルドヴァ Republic of Moldova |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU オーストラリア Australia | <input checked="" type="checkbox"/> MG マダガスカル Madagascar |
| <input checked="" type="checkbox"/> AZ アゼルバイジャン Azerbaijan | <input checked="" type="checkbox"/> MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国 The former Yugoslav Republic of Macedonia |
| <input checked="" type="checkbox"/> BA ボスニア・ヘルツェゴヴィナ Bosnia and Herzegovina | <input type="checkbox"/> MN モンゴル Mongolia |
| <input checked="" type="checkbox"/> BB バルバドス Barbados | <input type="checkbox"/> MW マラウイ Malawi |
| <input checked="" type="checkbox"/> BG ブルガリア Bulgaria | <input checked="" type="checkbox"/> MX メキシコ Mexico |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR ブラジル Brazil | <input checked="" type="checkbox"/> NO ノールウェー Norway |
| <input checked="" type="checkbox"/> BY ベラルーシ Belarus | <input checked="" type="checkbox"/> NZ ニュー・ジーランド New Zealand |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA カナダ Canada | <input checked="" type="checkbox"/> PL ポーランド Poland |
| <input type="checkbox"/> CH and LI スイス及びリヒテンシュタイン Switzerland and Liechtenstein | <input type="checkbox"/> PT ポルトガル Portugal |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN 中国 China | <input checked="" type="checkbox"/> RO ルーマニア Romania |
| <input checked="" type="checkbox"/> CR コスタリカ Costa Rica | <input checked="" type="checkbox"/> RU ロシア Russian Federation |
| <input checked="" type="checkbox"/> CU キューバ Cuba | <input type="checkbox"/> SD スーダン Sudan |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ チェコ Czech Republic | <input type="checkbox"/> SE スウェーデン Sweden |
| <input type="checkbox"/> DE ドイツ Germany | <input checked="" type="checkbox"/> SG シンガポール Singapore |
| <input type="checkbox"/> DK デンマーク Denmark | <input checked="" type="checkbox"/> SI スロヴェニア Slovenia |
| <input type="checkbox"/> DM ドミニカ Dominica | <input checked="" type="checkbox"/> SK スロヴァキア Slovakia |
| <input checked="" type="checkbox"/> EE エストニア Estonia | <input checked="" type="checkbox"/> SL シエラ・レオネ Sierra Leone |
| <input type="checkbox"/> ES スペイン Spain | <input checked="" type="checkbox"/> TJ タジキスタン Tajikistan |
| <input type="checkbox"/> FI フィンランド Finland | <input checked="" type="checkbox"/> TM トルクメニスタン Turkmenistan |
| <input type="checkbox"/> GB 英国 United Kingdom | <input checked="" type="checkbox"/> TR トルコ Turkey |
| <input type="checkbox"/> GD グレナダ Grenada | <input checked="" type="checkbox"/> TT トリニダード・トバゴ Trinidad and Tobago |
| <input checked="" type="checkbox"/> GE グルジア Georgia | <input checked="" type="checkbox"/> TZ タンザニア United Republic of Tanzania |
| <input type="checkbox"/> GH ガーナ Ghana | <input checked="" type="checkbox"/> UA ウクライナ Ukraine |
| <input type="checkbox"/> GM ガンビア Gambia | <input type="checkbox"/> UG ウガンダ Uganda |
| <input checked="" type="checkbox"/> HR クロアチア Croatia | <input checked="" type="checkbox"/> US 米国 United States of America |
| <input checked="" type="checkbox"/> HU ハンガリー Hungary | <input checked="" type="checkbox"/> UZ ウズベキスタン Uzbekistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> ID インドネシア Indonesia | <input checked="" type="checkbox"/> VN ヴィエトナム Viet Nam |
| <input checked="" type="checkbox"/> IL イスラエル Israel | <input checked="" type="checkbox"/> YU ユーゴスラヴィア Yugoslavia |
| <input checked="" type="checkbox"/> IN インド India | <input checked="" type="checkbox"/> ZA 南アフリカ共和国 South Africa |
| <input checked="" type="checkbox"/> IS アイスランド Iceland | <input type="checkbox"/> ZW ジンバブエ Zimbabwe |
| <input type="checkbox"/> JP 日本 Japan | |
| <input type="checkbox"/> KE ケニア Kenya | |
| <input checked="" type="checkbox"/> KG キルギス Kyrgyzstan | |
| <input type="checkbox"/> KP 北朝鮮 Democratic People's Republic of Korea | |
| <input checked="" type="checkbox"/> KR 韓国 Republic of Korea | |
| <input checked="" type="checkbox"/> KZ カザフスタン Kazakhstan | |
| <input checked="" type="checkbox"/> LC セント・ルシア Saint Lucia | |
| <input checked="" type="checkbox"/> LK スリ・ランカ Sri Lanka | |
| <input checked="" type="checkbox"/> LR リベリア Liberia | |
| <input type="checkbox"/> LS レソト Lesotho | |
| <input checked="" type="checkbox"/> LT リトアニア Lithuania | |

以下の口は、この様式の施行後に特許協力条約の締約国となった国を指定（国内特許のために）するためのものである

- ☒ **DZ** アルジェリア Democratic People's Republic of Algeria
- ☒ **AG** アンティグア・バーブーダ Antigua and Barbuda
- ☒ **MZ** モザンビーク Mozambique
- ☒ **BZ** ベリズ Belize

確認の指定の宣言：出願人は、上記の指定に加えて、規則4. 9(b)の規定に基づき、特許協力条約の下で認められる他の全ての国の指定を行う。ただし、この宣言から除外する旨の表示を追記欄にした国は、指定から除かれる。出願人は、これらの追加される指定が確認を条件としていること、並びに優先日から15か月経過する前にその確認がなされない指定は、この期間の経過時に、出願人によって取り下げられたものとみなされることを宣言する。（指定の確認（料金を含む）は、優先日から15月以内に受理官庁へ提出しなければならない。）

第VI欄 優先権主張



優先権の主張(先の出願)が追記欄に記載されている

先の出願日 (日. 月. 年)	先の出願番号	先 の 出 願		
		国内出願 : 国 名	広域出願 : *広域官庁名	国際出願 : 受理官庁名
(1) 06. 09. 99	平成11年特許願 第252334号	日本国 Japan		
(2)				
(3)				



上記 () の番号の先の出願(ただし、本国際出願が提出される受理官庁に対して提出されたものに限り)のうち、次の () の番号のものについては、出願書類の認証謄本を作成し国際事務局へ送付することを、受理官庁(日本国特許庁の長官)に対して請求している。

(1)

*先の出願が、ARIPOの特許出願である場合には、その先の出願を行った工業所有権の保護のためのパリ条約同盟国の少なくとも1ヶ国を追記欄に表示しなければならない(規則4.10(b)(ii))。追記欄を参照。

第VII欄 国際調査機関

国際調査機関 (ISA) の選択

ISA/JP

先の調査結果の利用請求; 当該調査の照会
(先の調査が、国際調査機関によって既に実施又は請求されている場合)

出願日 (日. 月. 年)

出願番号

国名 (又は広域官庁)

第VIII欄 照合欄 ; 出願の言語

この国際出願の用紙の枚数は次のとおりである。

願書 4 枚
明細書 (配列表を除く) 44 枚
請求の範囲 9 枚
要約書 2 枚
図面 枚
明細書の配列表 枚
合計 59 枚

この国際出願には、以下にチェックした書類が添付されている。

- ☒ 手数料計算用紙
- ☒ 納付する手数料に相当する特許印紙を貼付した書面
- ☐ 国際事務局の口座への振込みを証明する書面
- ☒ 別個の記名押印された委任状
- ☒ 包括委任状の写し
- ☐ 記名押印(署名)の説明書
- ☐ 優先権書類 (上記第VI欄の () の番号を記載する):
- ☐ 国際出願の翻訳文 (翻訳に使用した言語名を記載する):
- ☐ 寄託した微生物又は他の生物材料に関する書面
- ☐ ナクレオチド及び/又はアミノ酸配列表 (フレキシブルディスク)
- ☐ その他 (書類名を詳細に記載する):

要約書とともに提示する 図面:

本国際出願の使用言語名:

日本語

IX欄 提出者の記名押印

各人の氏名 (名称) を記載し、その次に押印する。

高橋 秀一



内山 務



1. 国際出願として提出された書類の実際の受理の日		2. 図面 <input type="checkbox"/> 受理された <input type="checkbox"/> 不足図面がある
3. 国際出願として提出された書類を補完する書類又は図面であつて その後期間内に提出されたものの実際の受理の日 (訂正日)		
4. 特許協力条約第11条(2)に基づく必要な補完の期間内の受理の日		
5. 出願人により特定された 国際調査機関 ISA/JP	6. <input type="checkbox"/> 調査手数料未払いにつき、国際調査機関に 調査用写しを送付していない	

国際事務局記入欄

記録原本の受理の日

様式PCT/RO/101 (最終用紙) (1998年7月:再版2000年1月)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06012

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ C07C229/18, 227/14, C07D223/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ C07C229/00, 227/00, C07D223/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO, 99/32100, A2 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 01 July, 1999 (01.07.99) & JP, 2000-128782, A & US, 6096780, A	8-30 1-7
X Y	WO, 99/32468, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 01 July, 1999 (01.07.99) & JP, 11-263764, A & EP, 1040103, A1	8-30 1-7
X Y	R.K.RUSSELL et al., "Synthesis and renal vasodilator activity of substituted [4-alkyl(aryl)-2- oxoquinazolin-1-yl]alkanoic acids", Eur. J. Med. Chem., 1992, Vol.27, No.3, pp.277-284	8-15 1-7
X Y	EP, 138492, A2 (Ortho Pharmaceutical Co.), 24 April, 1985 (24.04.85) & JP, 60-92275, A	8-15 1-7
X Y	US, 3632636, A (American Home Products Co.), 04 January, 1972 (04.01.72) (Family: none)	8-15 1-7
Y	EP, 237918, A1 (Hoechst AG), 23 September, 1987 (23.09.87)	1-7

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing
date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
means
"P" document published prior to the international filing date but later
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or
priority date and not in conflict with the application but cited to
understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive
step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such
combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
14 November, 2000 (14.11.00)

Date of mailing of the international search report
28 November, 2000 (28.11.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06012

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	& JP, 62-221658, A EP, 126294, A1 (Duphar Int Res BV), 28 November, 1984 (28.11.84) & JP, 59-206340, A	1-7

